

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME DE LAURENCE-MOON-BARDET

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le vendredi 23 décembre 1938

PAR

Jacques-Paul-Eugène-Yves PELTIER

Elève du Service de Santé de la Marine.

Externe des Hôpitaux

né à Courtenay (Loiret), le 24 juillet 1912

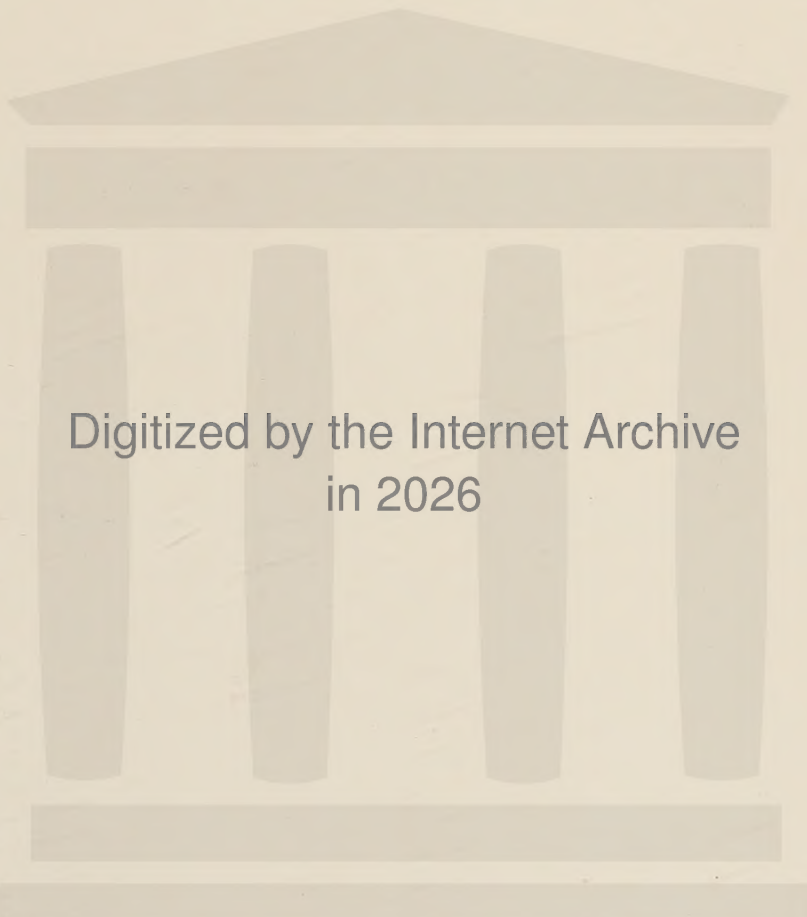
Examinateurs de la Thèse

{	MM. ABADIE, professeur.....	<i>Président.</i>
	CREYX, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
	PIÉCHAUD, agrégé	
	DELMAS-MARSALET, agrégé.....	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1938



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME DE LAURENCE-MOON-BARDET

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le vendredi 23 décembre 1938

PAR

Jacques-Paul-Eugène-Yves PELTIER

Elève du Service de Santé de la Marine.

Externe des Hôpitaux

né à Courtenay (Loiret), le 24 juillet 1912

Examineurs de la Thèse

{	MM. ABADIE, professeur.....	<i>Président.</i>
	CREYX, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
	PIÉCHAUD, agrégé	
	DELMAS-MARSALET, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen	M. MAURIAC.
Assesseur	M. LABAT.
Doyen honoraire	M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS

MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ... ROCHER.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	DUPERIE.	Clinique médicale des maladies des enfants CRUCHET.
Clinique chirurgicale ...	GUYOT.	Chimie biologique et médicale MACHEBŒUF.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAPIN.	Physique médicale et pharmaceutique WANGERMEZ.
Clinique d'accouchements.	CARLES.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques BONNIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ...	ANDERODIAS.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . PETGES.
Anatomie	DAMADE.	Clin. des mal. des voies urinaires DUVERGEY.
Anatomie générale et histologie.....	VILLEMEN.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.... ABADIE.
Hygiène.....	G. DUBREUIL.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie PORTMANN.
Médecine légale et déontologie.....	LEURET.	Toxicologie et hygiène appliquée..... LABAT.
Electroradiologie et cin. d'électricité médicale ..	LANDE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..... CREYX.
Chimie	RECHOU.	Clinique odonto-stomatologique DUBECQ.
Botanique et matière médicale	CHELLE.	
Pharmacie.....	GOLSE.	
Zoologie et parasitologie ..	VITTE.	
Médecine expérimentale ..	MANDOUL.	
Clinique ophtalmologique.	AUBERTIN.	
Physiologie	TEULIERES.	
	FABRE.	

LACOSTE (Histologie), PERY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales), R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles), JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale.....
Anatomie	DUFOUR.	
Physiologie	N.	
	PIECHAUD.	Obstétrique.....
	DELMAS-MARSALET.	Ophthamologie.....
	DE GRAILLY.	Oto-Rhino-Laryngologie..
	FONTAN.	Dermatologie et syphiligraphie
	BROUSTET.	Physique médicale.....
	DERVILLEE.	Chimie générale pharmaceutique et toxicologie..
	N.	
Médecine générale.....		



COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.
Anatomie	J.BEAUVIEUX	Zoologie et parasitologie.. R. SIGALAS.
Physiologie	PETITEAU.	Physique médicale et pharmaceutique AURIAC.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Médecine légale DERVILLEE.
Accouchements	RIVIERE.	Urologie
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Botanique
Ophthamologie.....	CABANNES (en congé).	Bactériologie.....
Puériculture.....	FAUGERE.	Législat. pharmaceutique..
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale CASTAGNOU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE — A MON PERE

*Témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.*

A MA GRAND'MERE

A MES SŒURS — A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERGOUIGNAN

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX
CHEF DE CLINIQUE DU SERVICE DES MALADIES NERVEUSES
ET MENTALES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

ET

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAFON

INTERNE DES HÔPITAUX

*Qui nous ont inspiré le sujet
de ce travail. Nous les remer-
cions de leurs précieux conseils.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DU MÉRITE MARITIME
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. ABADIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES ET MENTALES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Nous le remercions du grand
honneur qu'il nous fait en accep-
tant de présider cette thèse.*

INTRODUCTION

Le problème de l'hérédité morbide reste, malgré les nombreux travaux qu'il a suscités, une des questions les plus obscures de la pathologie générale. Cependant, parmi les faits très disparates que l'on englobait jadis sous la vague détermination d'atavisme, et que l'on désigne actuellement par le terme d'hérédité morbide, deux groupes ont été nettement distingués : dans l'un, il s'agit de la transmission d'une hérédo-infection (syphilis, tuberculose), ou d'un simple terrain pathologique (arthritisme), sans que l'affection du descendant soit la même au point de vue nosologique que celle de l'ascendant (hérédité dissemblable) ; dans l'autre, plus intéressant, il s'agit de la transmission d'une entité morbide identique chez l'ascendant et le descendant (hérédité similaire). C'est à ce groupe qu'appartiennent les « maladies familiales », qui se distinguent des « maladies héréditaires », terme de compréhension plus vaste.

L'hérédité normale et pathologique a été dotée, à la suite des travaux de Mendel, de règles complexes, mais précises ; malheureusement, les données expérimentales, acquises grâce à de multiples croisements entre animaux ou plantes de races différentes, n'ont pas toujours, quand on les applique à l'homme, la rigueur si séduisante des tableaux du savant moine autrichien ; et nous sommes souvent embarrassés pour retrouver, chez les ascendants de nos malades, les éléments nécessaires au diagnostic de maladie familiale.

L'hérédité, qu'elle soit dissemblable ou similaire, joue, en neurologie, un rôle plus important que dans toute autre branche de la pathologie médicale, et les travaux de Pierre-Marie et de Crouzon ont permis au chapitre des maladies familiales du système nerveux d'acquérir toute l'ampleur qu'il méritait.

O. Crouzon, qui a particulièrement étudié l'application éventuelle des lois de Mendel aux maladies familiales et dystrophiques, distingue, parmi les premières, celles qui se transmettent habituellement selon le mode dominant, telle que la chorée de Huntington ; et celles, plus rares, qui se transmettent selon le mode récessif, telle que la rétinite pigmentaire. Mais, dans la majorité des cas de maladies familiales typiques touchant le système nerveux central, oculaire, ou endocrinien (idiotie amaurotique, maladie de Wilson, hérédo-ataxie cérébelleuse, myopathie, paralysies oculaires familiales, etc...), les caractères de l'hérédité ne sont pas assez nets, les cas observés trop peu nombreux ou l'enquête généalogique trop brève pour permettre une détermination rigoureuse selon les modes mendéliens. D'autre part, des maladies familiales complexes, constituées par l'association habituelle de plusieurs symptômes qui peuvent également être transmis à l'état isolé, viennent encore compliquer les tentatives de classification.

Parmi ces maladies, que Crouzon range dans le groupe des maladies familiales atypiques, il existe un syndrome, encore peu connu, qui est constitué par l'association d'une rétinite pigmentaire, d'une obésité avec troubles sexuels, d'une arriération mentale et d'une polydactylie, et qui est décrit sous le nom de syndrome de Laurence-Moon-Bardet. Il tient, dans le cadre de ces affections, une place un peu spéciale, puisqu'il est vraisemblablement la première maladie familiale connue dont la lésion primitive intéresse la région diencephalo-hypophysaire.

Un cas, récemment observé à la clinique de maladies nerveuses et mentales de M. le professeur J. Abadie, a

attiré notre attention sur ce syndrome, et nous avons cru légitime d'en reprendre l'étude à la lumière des travaux modernes sur l'hérédité et sur la physiopathologie du système infundibulo-hypophysaire, et, en nous basant sur les observations publiées dans la littérature, depuis la thèse de M^{lle} Weissberg (1935), dernier travail d'ensemble sur cette question.

Nous suivrons le plan suivant :

- Historique,
- Observation du malade que nous avons suivi,
- Symptomatologie et pronostic,
- Pathogénie,
- Traitement,
- Observations,
- Conclusions,
- Bibliographie.

HISTORIQUE

En 1865, deux ophtalmologistes anglais, Laurence et Moon, eurent l'occasion d'examiner quatre frères et sœurs atteints de rétinite pigmentaire et présentant par ailleurs une obésité importante avec atrophie génitale et retard intellectuel considérable. Ils publièrent cette observation dans la *British Ophthalmic Review* sous le titre : « Quatre cas de rétinite pigmentaire dans la même famille et accompagnés d'arrêt général du développement ». Les auteurs insistent sur les troubles importants qui accompagnent la rétinite. Ils supposent que celle-ci ne représente qu'une des composantes d'une entité morbide très complexe.

Beaucoup plus tard, en 1920, Bardet, qui semble avoir ignoré la publication de Laurence et Moon, étudia dans sa thèse : « Un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire », qu'il reconnaît comme un syndrome autonome.

En 1922, Biedl, exposant la « Physiologie et la pathologie de l'hypophyse », au XXXIV^e Congrès allemand de médecine interne, classe parmi les dystrophies adiposogénitales, le syndrome décrit par Bardet.

A partir de cette date, le syndrome, connu de tous, est l'objet de nombreuses publications. Nous ne citerons que les auteurs qui ont apporté une importante contribution à son étude. Raab en 1924, Ricaldoni et Isola en 1927, proposent diverses explications pathogéniques. Reilly et Lissner, en 1932, réunissent toutes les observations parues

jusqu'alors. En 1935, M^{lle} Weissberg, dans sa thèse sur « Le syndrome de Laurence-Moon-Bardet » fait une excellente revue générale de la question. Van Bogaert et Borremans, en 1936, date importante dans l'histoire de la maladie, pratiquent la première nécropsie et font un rapport anatomo-pathologique. Enfin, récemment, en 1938, Streiff et Zeltner publient une étude approfondie de l'hérédité du syndrome.

OBSERVATION

(MM. Delmas-Marsalet, Bergouigan, Bessière et Lafon, *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 5 mars 1938.)

V... (Gaston) est âgé de 26 ans. Ce jeune homme, qui est aveugle et pèse 117 kg., a été vu par de nombreux médecins, et ses parents sont depuis longtemps fixés sur l'incurabilité, sinon l'identité de sa maladie. Ce scepticisme familial ne nous a pas permis d'hospitaliser le malade, et un certain nombre de recherches n'ont pu être pratiquées de ce fait.

Histoire. — Né à terme après une grossesse et un accouchement normaux, Gaston V... pesait à sa naissance 4 kg. 500. On s'aperçut alors qu'il possédait six doigts à chaque pied et à chaque main (les doigts supplémentaires des mains furent enlevés peu après la naissance). Il ne présentait pas d'autre malformation.

Sa première enfance fut normale, il était un peu plus gros que les enfants de son âge, et une photographie à 1 an le montre potelé, sans plus. Vers l'âge de 18 mois ou 2 ans, alors qu'il marchait normalement, on s'aperçut qu'à l'approche du soir, dans la pénombre, il butait contre tous les meubles, tandis que, dans le jour, il se conduisait sans difficulté. Son caractère était celui d'un gros garçon placide.

Jusqu'à l'âge de 12 ans, le développement corporel fut sensiblement normal.

L'acuité visuelle commença à diminuer vers 10 ans : l'enfant s'aperçoit qu'il ne voit plus les lettres au tableau noir. Il semble qu'il n'ait jamais vu les couleurs (?).

A 12 ans, un ophtalmologiste consulté prédit la marche progressive des troubles oculaires et conseille le placement à l'école de mutilés. L'intelligence, aux dires des parents, était alors tout à fait normale et si l'enfant n'a pas passé son certificat d'études, ce serait à cause de ses troubles visuels. Mais il reste mou, apathique, puéril, et ces dispositions sont aggravées par les précautions et soins incessants dont l'entoure sa famille.

Vers l'âge de la puberté, entre 13 et 16 ans, se fait un accroissement subit du poids et de la taille. A 14 ans, l'enfant pèse 85 kg. Une photo, à cet âge, nous le montre obèse. A peu près vers la même époque, apparaissent des poils pubiens et axillaires normaux, mais les organes génitaux externes restent rudimentaires.

La vue baisse de plus en plus et, à 15 ans, elle est presque réduite à la perception lumineuse ; à cette époque, les parents ont remarqué que ses yeux dansaient constamment.

Depuis l'âge de 15 ans, les troubles n'ont fait que croître ; la taille et l'obésité ont progressé et, en 1936, le jeune malade pèse 120 kg. Le développement pileux a été normal, le malade s'est rasé à 18 ans ; mais la verge est restée minuscule et l'instinct sexuel inexistant. En 1931, la perception lumineuse même a disparu et, depuis lors, notre malade mène une existence presque végétative aux côtés de sa mère, qui ne le quitte jamais.

Antécédents. — Ses antécédents héréditaires sont très particuliers, puisqu'il est le produit d'une union consanguine telle qu'elle est interdite par la loi et a nécessité une autorisation spéciale du Président de la République. En effet, l'ancêtre commun a eu d'un premier mariage une fille qui donna naissance au père de notre malade, et, d'un second mariage, une autre fille qui est la mère de notre malade. Le jeune homme est le seul fruit de cette union consanguine. Son père est donc le demi-neveu de sa mère.

Dans cette famille, aucun des membres, sur lesquels des renseignements ont pu nous être fournis, n'a présenté de

malformations congénitales, d'obésité particulièrement remarquable ou des troubles graves de la vue. A part, une tante morte tuberculeuse, on ne retrouve pas de trace de maladie chronique, notamment pas de trace de syphilis.

Examen. — Notre malade est un énorme garçon de 26 ans, mesurant 1 m. 80 et pesant 117 kg. 500. Au point de vue morphologique, on note les particularités suivantes : le crâne paraît plutôt petit, mais cet aspect est peut-être dû à l'épaisseur du segment cervical où, sur la nuque, s'étalent trois bourrelets grasseyeux. Il n'y a pas de malformation externe. Le facies en pleine lune est remarquablement figé et inexpressif.

C'est au niveau du tronc que l'adiposité semble maxima. Il existe une véritable gynécomastie et le pannicule grasseyeux abdominal forme un repli au niveau des crêtes iliaques. Les fesses sont relativement peu volumineuses.

Au niveau des membres, l'adiposité est symétrique et régulière, sans prédominance rhizomélisque particulière, le galbe est à peu près conservé; les doigts sont de longueur normale, boudinés à leurs racines et plutôt effilés à leurs extrémités. On note de chaque côté, sur le bord interne de la main, la cicatrice de l'ablation du sixième doigt. Il existe un léger degré de genu valgum bilatéral. Les pieds sont courts et portent 6 orteils bien distincts. A droite et à gauche, sur le bord externe, on note un petit bourgeon charnu, sorte d'ébauche d'un septième orteil.

Les organes génitaux externes présentent des modifications importantes : la verge est rudimentaire, perdue et comme avalée dans le replis grasseyeux du pubis, invisible lorsque le malade est assis, longue de 1 à 2 centimètres lorsque le malade se redresse. Les bourses sont de volume convenable, mais, alors que le testicule gauche est de taille et de situation normales, le droit est petit et remonte au niveau de l'orifice externe du canal inguinal.

Le système pileux est abondant au pubis, aux aisselles, sur

la poitrine et l'abdomen; la barbe et la moustache sont bien fournies.

L'examen oculaire montre une amblyopie très prononcée, le malade ayant conservé seulement la perception lumineuse. Ce trouble visuel s'accompagne d'insuffisance de la convergence par défaut de fixation et de tremblements nystagmiques spontanés. La mobilité extrinsèque et les réflexes pupillaires sont normaux. Fond d'œil : papilles décolorées, jaune clair ; artères rétinienne grêles ; le fond d'œil apparaît dans son ensemble rose pâle ; dans une zone équatoriale circonférentielle, on trouve, surtout du côté gauche, des dépôts pigmentaires en forme d'ostéoblastes, réalisant l'aspect typique de la rétinite pigmentaire.

Le psychisme de notre malade est surtout puéril. Il s'exprime facilement, mais lentement, d'une voix grêle, enfantine, qui contraste avec sa stature. Il est docile, se prête volontiers à l'examen et aux diverses recherches et ne manifeste de résistance que lorsqu'on lui demande de rester à jeun pour la mesure du métabolisme basal. En effet, les préoccupations alimentaires semblent jouer le rôle prépondérant dans son existence, non qu'il mange beaucoup, mais il est très gourmand, et cette tendance fait l'objet des soins assidus de sa famille. Il n'aime pas à se mouvoir et on est obligé d'insister pour lui faire faire une petite promenade quotidienne ; d'ailleurs, il transpire abondamment au moindre effort et se fatigue vite. Ses gestes, lents, maladroits, et son attitude précautionneuse peuvent être attribués à la cécité. Il passe toutes ses journées assis sur une chaise écoutant la T. S. F. à laquelle il porte, dit sa mère, un grand intérêt. Il aime la musique et se préoccupe également de politique ; il remplit d'ailleurs ponctuellement son devoir électoral.

Malgré les dires de sa mère, son intelligence et son jugement sont ceux d'un enfant de 10 ans environ. Les acquisitions scolaires sont très frustes et ce qu'il en reste semble purement mnésique. C'est ainsi que lorsqu'on lui demande la date de la Révolution française, il répond très vite 1789 ;

mais si on lui demande la date de la mort de Louis XVI, il répond successivement 1600 et 1700, sans avoir l'air de comprendre le rapport de cet événement avec le premier.

L'affectivité également est puérile ; les petites contrariétés le touchent particulièrement et il réagit par des bouderies ou des pleurs vite taris ; il n'a jamais de réaction coléreuse violente, et est, au contraire, remarquablement doux et affectueux.

Tout sentiment d'ordre sexuel lui semble étranger.

L'examen systématique des divers appareils n'a rien montré d'anormal par ailleurs.

Au point de vue neurologique, la force musculaire et la sensibilité à tous les modes sont normales, les réflexes sont vifs partout ; il n'existe pas de troubles vaso-moteurs ni de frilosité.

L'appareil cardio-vasculaire est normal, le pouls bat à 80, la tension artérielle est : Mx 14 ; Mn 8 ; Io 3.

Du côté de l'appareil urinaire, on note une polyurie importante : 3 à 4 litres par jour, sans que la polydipsie correspondante ait attiré spécialement l'attention du malade ou de l'entourage. L'analyse complète des urines donne des résultats entièrement normaux.

Des radiographies du crâne ont été pratiquées. Voûte : Plus épaissie dans sa partie postérieure ; quelques impressions digitales dans la portion frontale ; pas de modification de la structure osseuse, ni des vaisseaux diploïques. Base, étage antérieur : normal ; étage moyen : clinoides antérieures bien formées, mais décalcifiées ; selle de dimensions normales, tubercule de la selle bien dessiné ; clinoides postérieures en massue présentant un prolongement vers les clinoides antérieures. Irrégularité du dos de la selle. Volumineux sinus sphénoïdaux. Etage postérieur : normal. En somme, aucune modification importante dans la morphologie crânienne.

La radiographie des pieds montre que le doigt supplémentaire possède un métatarsien propre, mais seulement deux phalanges.

La radiographie des mains ne montre pas trace du sixième doigt, mais l'auriculaire ne possède que deux phalanges.

Enfin, divers examens du sang ont donné les résultats suivants :

Hémoglobine, 90 % ;
Globules rouges, 5.300.000 ;
Globules blancs, 5.600 ;

Formule :

Polynucléaires neutrophiles, 65 % ;
Eosinophiles, 2 % ;
Monocytes, 1 % ;
Lymphocytes, 32 % ;

Urée sanguine, 0 gr. 28 ;
Glycémie, 1 gr. 53 ;
Cholestérinémie, 1 gr. 60 ;
Lipidémie, 2 gr. 90 (lipides totaux) ;
Protéines totales, 66 gr. ;
Sérine, 41 gr. ;
Globuline, 25 gr. ;

$$\text{Rapport } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 1,64.$$

Le B. W. est négatif dans le sang du malade et dans celui de sa mère. Le métabolisme de base est abaissé de 20 %.

En résumé, il s'agit d'un jeune homme né de parents consanguins, qui présente une obésité du type dit cérébral avec hypotrophie génitale, rétinite pigmentaire, arriération intellectuelle et polydactylie.

M. le Docteur L. Monzie a eu l'obligeance de communiquer à M. le Professeur agrégé Delmas quelques renseignements nouveaux sur les antécédents de Gaston V...

La mère du malade a eu une première grossesse qui n'est

pas arrivée à terme, et le fœtus, ce que la famille ignore, avait une polydactylie.

Le grand-père maternel a présenté, il y a une dizaine d'années, une iritis rebelle avec crises récidivantes et il a suivi fort longtemps un traitement spécifique.

Quant à la grand-mère maternelle, elle est soignée actuellement pour des troubles cardiaques voisins d'une aortite.

Nous avons eu l'occasion, tout récemment de revoir ce malade. Depuis sa sortie de l'hôpital, il prend par la bouche, mais de façon irrégulière et très espacée, des extraits hypophysaires. On relève peu de changements dans son état. Il semble avoir encore engraisé, et sa vue est toujours aussi mauvaise.

A la marche on remarque qu'il présente une dystonie d'attitude avec scoliose à concavité gauche.

Il se plaint actuellement d'être essoufflé par le moindre effort.

Par contre, son psychisme s'est sensiblement amélioré. Sa mère nous dit qu'il est plus affectueux avec elle, et qu'il l'aide volontiers dans les travaux du ménage. D'une façon générale, son activité a augmenté. Et les réactions coléreuses éclatant sans motifs, qu'il présentait autrefois, ont à peu près disparu.

SEMEIOLOGIE

Tous les auteurs ne donnent pas la même importance aux différents éléments de la maladie. M^{lle} Weissberg même, et nous exposerons sa théorie au chapitre de la pathogénie, ne réserve le nom de syndrome de Laurence-Moore-Bardet qu'à l'association d'une rétinite pigmentaire et d'un trouble évident du diencéphale : obésité, dystrophie génitale. Les malformations fréquentes chez ces malades seraient indépendantes et contingentes.

Nous ne partageons pas cette opinion et nous estimons que des symptômes qui ont une telle tendance à se réunir doivent être mis sur le même plan. D'ailleurs, dans le chapitre suivant, nous rapportons des travaux récents sur l'hérédité de la maladie, qui semble bien nous donner raison.

Dans la description qui suit, les caractères généraux de l'obésité, de la rétinite, de la polydactylie, ne sont rappelés que brièvement, car ils sont maintenant bien connus. Nous croyons plus utile d'insister sur les particularités qu'ils peuvent présenter, lorsqu'ils font partie du syndrome de Laurence-Moore-Bardet.

Selon Marmor, dans les observations de syndromes typiques, l'obésité est toujours présente et la fréquence des autres symptômes est à peu près indiquée par les chiffres suivants : rétinite pigmentaire, déficit mental : 90 %, troubles génitaux : 80 %, et polydactylie : 60 %. Marmor, et plusieurs auteurs, ajoutent un sixième signe : le caractère héréditaire de l'affection qui est évident dans 80 % des cas.

Il nous faut maintenant étudier chacun de ces signes en détail. L'hérédité sera traitée au chapitre de l'étiologie.

*
**

La rétinite pigmentaire ou dégénérescence pigmentaire de la rétine est une affection binoculaire, caractérisée par trois manifestations fondamentales : 1° L'héméralopie avec diminution plus ou moins grande de l'acuité visuelle; 2° Le rétrécissement concentrique du champ visuel; 3° Les lésions propres de la rétine visibles à l'ophtalmoscope.

Étudions successivement ces trois symptômes :

L'héméralopie, ou amblyopie crépusculaire, ou encore cécité nocturne, consiste dans la difficulté ou l'impossibilité qu'éprouve le sujet à s'orienter lorsque la lumière naturelle décroît. C'est le premier trouble qui peut attirer l'attention des parents du jeune malade et il ne manque presque jamais.

A cette héméralopie fait suite une diminution progressive de l'acuité visuelle, c'est-à-dire du pouvoir de différenciation de la région maculaire. L'altération grave de l'acuité visuelle est toujours un signe de souffrance de la rétine, lorsqu'il n'y a pas de lésions du nerf optique.

Parallèlement évolue un rétrécissement concentrique du champ visuel pour le blanc et pour les couleurs. Il arrive un moment où la plus grande partie de la vision périphérique n'existe plus, et l'œil est obligé, pour embrasser les objets qui l'entourent, de se déplacer rapidement dans plusieurs sens, ce qui explique la présence d'un faux nystagmus chez la plupart des malades.

L'examen ophtalmoscopique montre les altérations importantes de la rétine. En explorant la périphérie, on constate de petites taches noires plus ou moins abondantes. Elles dessinent sur le fond rouge de la rétine des étoiles irrégulières rappelant la forme en araignée des cellules

osseuses ou ostéoblastes. Ces dépôts de pigments siègent de préférence le long des vaisseaux, formant là des travées noirâtres. Leur quantité va toujours en augmentant et ils parviennent finalement au voisinage de la papille.

Les vaisseaux deviennent minces, filiformes, presque invisibles. Les auteurs parlent souvent de papilles pâles, grises, jaunes, jaunes chamois ou cireuses : teintes qui sont toujours en rapport avec une atrophie du nerf optique.

La marche de la rétinite pigmentaire est très lente, jamais régressive, et se termine toujours par la perte complète de la vision.

Dans le syndrome de Laurence-Moon-Bardet, le malade est complètement aveugle vers 15 ans. Quant au début, il est très difficile de lui fixer une date ; car les troubles fonctionnels sont d'abord très discrets et n'attirent pas l'attention de la famille du malade. Cependant, il est probable que l'affection commence très tôt, peut-être dès la naissance : notre malade à 2 ans présentait nettement une amblyopie crépusculaire bien décrite par ses parents ; un autre malade, également à 2 ans, marchait à tâtons comme un aveugle (obs. VII). D'une façon générale, les troubles oculaires sont remarqués à l'âge scolaire : l'enfant est déjà très gêné pour lire et écrire

On ne rencontre pas toujours chez ces malades une rétinite pigmentaire aussi typique. Il existe des formes atypiques, et, selon Velhagen, celles-ci seraient même en majorité. Les modifications portent principalement sur la distribution du pigment : le pigment est augmenté ou diminué ; le dépôt commence par le centre, parfois par la macula et s'étend vers la périphérie ; la forme en ostéoblaste n'existe plus et est remplacée par une grisaille uniforme ; ou bien il n'y a pas de pigment du tout (rétinite pigmentaire sans pigment, ou « dégénérescence héméra-

lopie apigmentée de la rétine », expression créée par Pesme et Hirtz). Les anomalies peuvent provenir également de la coexistence de foyers de choroïdites disséminées ou de l'irrégularité des troubles fonctionnels : absence d'héméralopie, altération dès le début de la vision centrale.

Parmi les cas de syndrome de Laurence-Moon-Bardet que nous rapportons, nous trouvons des rétinites pigmentaires typiques dans notre observation et dans les observations V, VI, VIII, XIV.

Chez les autres malades, nous trouvons :

Obs. I, II, III, IV : lésions rétiniennes manifestes sans surcharge pigmentaire ;

Obs. VII : dépôts pigmentaires à la périphérie n'ayant pas la forme d'ostéoblastes, papille pâle ;

Obs. XI : atrophie optique, vaisseaux normaux, rétine grisâtre avec placards pigmentaires rares, non paravasculaires mais très abondants dans la région maculaire ;

Obs. XII : papille jaune chamois, agglomération de taches blanchâtres et punctiformes dans la région maculaire. Sur le reste de la rétine, multitude de points noirs irréguliers ;

Obs. XIII : simple teinte ardoisée du fond d'œil.

M^{lle} Weissberg relève 16 cas de rétinites typiques contre 26 atypiques.

En plus de la rétinite pigmentaire, peuvent exister d'autres altérations oculaires. Elles sont accessoires. Dans beaucoup d'observations, on note des anomalies de la réfraction : astigmatisme, myopie, ou hypermétropie ; on signale aussi des strabismes divergents ou convergents qui résultent sans doute d'un défaut de fixation.

Parfois le cristallin est altéré : on cite une cataracte corticale postérieure (obs. VIII), une cataracte radiée (obs. XV), ou punctiforme (obs. XVI).

Un colobome irien peut constituer parfois la seule lésion oculaire prenant en quelque sorte la place de la rétinite

pigmentaire. Cette variante du syndrome de Laurence-Moon-Bardet a été décrit par Biemond (obs. XVIII).

Alors que, selon Vellhagen, il est impossible de faire ophtalmologiquement un diagnostic différentiel entre les rétinites pigmentaires du syndrome de Laurence-Bardet et de l'idiotie amaurotique juvénile forme Spielmeyer-Vogt, par contre la rétinite pigmentaire banale présente quelques particularités qui permettent de la distinguer : une évolution plus lente, un début plus tardif, des troubles fonctionnels moins graves, un territoire maculaire plus longtemps conservé.

*
**

Alors que l'adiposité et les troubles sexuels sont intimement associés dans le syndrome de Babinsky-Fröhlich, ces deux éléments semblent être indépendants dans la maladie de Laurence-Moon-Bardet. Aucuns troubles génitaux, par exemple, ne sont notés dans les deux observations rapportées par Paton; les malades présentent cependant une obésité caractéristique (obs. IX et X). De même, un malade de Roger est obèse avec des organes génitaux parfaitement normaux (obs. XI). L'adiposité et les troubles sexuels méritent donc une étude séparée.

L'adiposité est certainement le symptôme le plus significatif du syndrome. Si les troubles oculaires représentent la première manifestation gênante qui invite les parents à montrer leurs enfants à un ophtalmologiste, c'est l'aspect obèse de ces jeunes malades qui met sur la voie du diagnostic. Au seul syndrome de Laurence-Moon-Bardet, revient en effet le privilège de posséder un trouble du métabolisme des graisses d'origine congénitale et héréditaire, c'est-à-dire très précoce. Et nous avons ainsi l'explication de la remarque de J. Marmor « dans tous les cas évidents du syndrome, l'obésité est pratiquement toujours présente. »

Les caractères de l'adiposité de la maladie de Laurence-Bardet sont exactement ceux des adiposités diencéphalo-hypophysaires, qui apparaissent à la suite des encéphalides hypothalamiques variées (épidémiques, syphilitiques, infectieuses), ou d'une tumeur de cette région comme dans le syndrome de Babinski-Fröhlich. La localisation élective du pannicule adipeux à la région mammaire, les lombes, l'abdomen et la racine des cuisses, ou du moins sa prédominance nettement tronculaire, sont notées avec une fréquence remarquable dans la plupart des observations. Le visage paraît bouffi, prenant un aspect lunaire caractéristique. En général, les extrémités distales restent exemptes de toutes surcharges graisseuses.

Cette obésité apparaît précocement. Son développement est parfois même fœtal. Notre malade pesait 4 kgr. 500 à sa naissance ; un autre de Biedl, 6 kgr. Le plus souvent cependant le nouveau-né est normal et l'adiposité s'installe progressivement pendant la première enfance. Le degré de l'adiposité est variable, rarement excessif. La répartition de la graisse est plus typique que son intensité.

L'évolution de l'adiposité dans le syndrome de Laurence-Bardet ne ressort pas nettement de la lecture des observations, car peu de malades ont été suivis et revus à des étapes éloignées. L'impression d'ensemble est qu'elle est parfois corrigée par la restriction alimentaire et l'opothérapie pluriglandulaire. Mais cette régression est loin d'être la règle, et on signale le plus souvent l'échec complet du traitement. D'ailleurs, les troubles oculaires et l'arriération mentale obligent le sujet à mener une vie très sédentaire qui ne peut que favoriser le trouble du métabolisme des graisses.



Les troubles sexuels sont moins constants dans le syndrome de Laurence-Moon-Bardet que l'obésité qui nous a

paru une composante presque indispensable au diagnostic. De plus, leur appréciation est parfois difficile.

Quelques observations concernent des enfants qui n'ont pas été suivis. Chez eux, on ne peut prévoir les troubles génitaux.

Leur existence peut être seulement affirmée au delà de l'âge moyen de 15 ans, quand la puberté ne s'est pas faite, que les caractères sexuels secondaires, la libido, les menstruations chez la femme ne sont pas apparus, que les organes génitaux externes sont demeurés nettement infantiles¹ ; ou bien, chez l'enfant même très jeune, quand l'hypoplasie génitale est considérable et confine à l'atrophie, ce qui est le cas d'un malade observé par Pesme et Hirtz (obs. I). On peut parler dans ces cas de syndrome adiposo-génital ; car les sujets se présentent à l'observation comme des syndromes de Babinski-Fröhlich.

Parfois, une hypoplasie génitale, qui a été parfaitement notée à l'âge normal de la puberté, n'est pas retrouvée ultérieurement. Le développement génital a simplement été retardé. Un malade de Denzler est remarquable à cet égard : à 12 ans, ses organes génitaux sont rudimentaires ; à 23 ans, Willi le réexamine et trouve un développement génital normal.

Mais, le plus souvent, les troubles sexuels sont définitivement acquis, et l'opothérapie est presque toujours inefficace.

Chez notre malade, les testicules sont de volume normal, mais la verge est minuscule, et comme perdue dans la graisse de la région pubienne ; il n'a jamais eu d'érections. Par contre, le système pileux est abondamment développé et, quoique la voix soit grêle, chez ce garçon normalement velu mesurant 1 m. 80, on ne peut parler d'infantilisme. Il évoquerait plutôt, à ce point de vue, le syndrome d'adi-

1. Observations n° 2, de Pesme et de Hirtz ; n° 6, Marmor, n° 8, de Streiff et Zeltner ; n°s 12 et 13, Gabrielides ; n°s 15 et 16, van Bogaert ; n° 17, Bernard.

posité cérébrale avec pilosité décrit par Kraus, en 1915, et réalisant le type du « Bacchus adipeux et velu ». Pour cet auteur, il s'agirait d'un trouble survenant après la puberté et localisé strictement au diencephale par opposition au syndrome de Babinski-Frohlich, survenant avant la puberté et donnant la dystrophie adiposo-génitale typique; et aussi à certains cas post-pubertaires, qui, atteignant en même temps le lobe antérieur de l'hypophyse, donnerait l'infantilisme régressif.

*
**

La polydactylie est une malformation congénitale des extrémités que nous rencontrons très fréquemment dans le syndrome de Laurence-Moon-Bardet. On la trouve soit aux quatre membres, soit à un ou plusieurs d'entre eux. La disposition peut être symétrique, ou, le plus souvent, assymétrique. En général, les doigts aberrants sont implantés sur les doigts chefs de file, pouce et auriculaire, premier et cinquième orteil. Les doigts ou orteils supplémentaires peuvent être complètement développés, ainsi que leur squelette. La radiographie précise s'ils s'insèrent ou non sur un métacarpien spécial, ou bien s'il s'agit seulement d'un doigt bifide débutant à la phalange ou à la phalangine. Au minimum, la phalange unguéale est étalée et aplatie : seul l'ongle est double. Ces doigts aberrants sont parfois très rudimentaires et réduits à un simple bourgeon charnu. L'ablation de ces doigts inesthétiques est d'ordinaire pratiquée dès le plus jeune âge.

La syndactylie peut s'associer à la polydactylie ou bien la remplacer.

Dans presque toutes les observations, les auteurs parlent de brachydactylie et décrivent des doigts courts et larges ou bien coniques et effilés. D'une façon générale, les mains et les pieds ont un aspect grossier.

Chez notre malade, existaient six doigts à chaque pied

et à chaque main. La radiographie du pied montre que les doigts supplémentaires possèdent un métacarpien propre, mais seulement deux phalanges.

Il peut exister d'autres malformations des extrémités, mais elles sont exceptionnelles. Par exemple, Charamis décrit (obs. XIV) une main qui, en plus de la polydactylie, présente une pince de homard et un quatrième doigt atrophié. A la radiographie, les os du carpe sont rudimentaires et l'os unciforme semble manquer.

*
**

Les troubles de l'intelligence existent dans 90 % des cas. Ils ne représentent donc pas un syndrome négligeable.

D'une façon générale, les malades sont apathiques, lents, débonnaires. Au point de vue affectif, leur comportement est fait d'indifférence avec euphorie, ou bien leur caractère reste très puéril avec des réactions émotives paradoxales. On signale parfois une tendance particulière aux crises coléreuses violentes.

Le déficit intellectuel proprement dit a une importance très variable. Il peut être léger. Streiff et Zeltner comparent le psychisme de leur malade de 24 ans à celui d'un garçon de 12 ans, mais à l'esprit vif et à l'attention éveillée ; à la maison, il aide son père, il peut faire des commissions, recevoir les communications téléphoniques, et il est secondé par une bonne mémoire. Le nôtre, certainement moins favorisé, écoute avec plaisir la T. S. F., et retient, par exemple, l'essentiel d'un discours. Il se rend utile chez lui, et seconde sa mère dans les travaux du ménage. Certains jeunes malades peuvent suivre des cours élémentaires.

Mais, dans la plupart des observations, le retard intellectuel est plus marqué. Les malades ont une mémoire très mauvaise, presque inexistante, et des raisonnements enfantins. Ils ne peuvent apprendre à lire ni à écrire,

même lorsque leur vue pourrait encore le leur permettre. On fixe leur âge mental entre 6 et 8 ans. Parfois, ce déficit peut se manifester dès le plus jeune âge, puisqu'on signale des enfants qui parlent tardivement.

Enfin, la débilité peut être extrême. Certains auteurs parlent d'imbécillité, d'idiotie. Lhermitte (obs. V) décrit un malade ayant une arriération profonde avec hébétément.



En plus des symptômes majeurs de la maladie de Laurence-Moon-Bardet, les observations mentionnent diverses manifestations qui sont secondaires et contingentes. Ce sont surtout des malformations siégeant sur le squelette. Leur présence, au cours d'une maladie héréditaire qui compte la polydactylie parmi ses symptômes cardinaux, n'a d'ailleurs rien pour nous surprendre.

Le malade peut être brachycéphale (Raab, Marmor, obs. VI). Le palais ogival a été plusieurs fois décrit (Patou, obs. IX, Marmor, obs. VI). Cette malformation et les dystrophies en général ne sont pas l'apanage exclusif de l'hérédo-syphilis, comme le prouve bien la maladie de Laurence-Moon-Bardet. En effet, on a souvent essayé le traitement antisiphilitique dans cette affection et il n'a jamais arrêté l'évolution de la rétinite pigmentaire vers la cécité.

Au niveau de la colonne vertébrale, une scoliose dorso-lombaire est signalée par Streiff et Zeltner (obs. VIII), une cypho-scoliose par Pesme et Hirtz (obs. I). Nous relevons encore : un genu valgum (obs. I de Pesme et Hirtz), une paire de côtes supplémentaire (obs. VIII Streiff et Zeltner).

Un cas de nanisme est rapporté par Lhermitte et Bol-lack (obs. V). De Cyon note un aspect acromégalique de la langue et Best un cas de gigantisme. Dans la discussion pathogénique du syndrome, on ne devra pas oublier la

présence possible de ces troubles de la morphogénèse qui sont nettement d'origine hypophysaire.

On signale encore l'atrésie de l'anوس, la persistance du trou de Botal, un vice valvulaire congénital.

Un malade de Van Bogaert (obs. XV) présente une spasmodicité des membres inférieurs avec hémiparésie faciale, dont le diagnostic étiologique n'a pu être établi.

Toutes ces malformations sont donc aussi nombreuses que variées, et les plus récentes observations en signalent encore de nouvelles. Nous avons seulement cité celles qui sont décrites dans les observations que nous rapportons, ou bien celles qui sont susceptibles d'éclairer l'étiologie et la pathogénie du syndrome de Laurence-Bardet.

L'étude radiographique de la selle turcique et du crâne sera faite dans le chapitre suivant.

Nous voulons maintenant mettre particulièrement en relief certains troubles qui, bien que rarement rencontrés, donnent une indication précieuse sur l'origine probable du syndrome, car ils indiquent une perturbation au niveau des centres infundibulo-tubériens.

Notre malade présentait, en effet, lorsqu'on l'examina pour la première fois une polyurie abondante : trois à quatre litres par jour qui, depuis, a légèrement régressé. Le malade de Charamis (obs. XIV) présentait également une polyurie et une polydipsie. Chez celui de Marmor, les mêmes troubles ne furent que passagers, mais il est intéressant de noter qu'ils débutèrent en même temps qu'une rapide augmentation du poids. Gabrielides en plus signale (obs. VIII) de la polyphagie. Il semble que, seuls, les centres de la faim et du métabolisme de l'eau puissent être atteints par le processus pathologique de la maladie : car les autres syndromes infundibulo-tubériens n'ont encore été signalés dans aucune observation.

*
**

Des nombreux examens de laboratoires pratiqués chez ces malades, on ne tire aucun résultat intéressant.

En particulier, le métabolisme des glucides se montre normal ; et les variations du métabolisme basal, en plus ou en moins, sont si légères qu'elles ne peuvent être prises en considération. Notre malade fait cependant exception : son métabolisme basal est abaissé de 21 %.

Seul, le pouvoir dynamique spécifique des aliments semble parfois modifié. M^{lle} Weissberg rapporte que, recherché 7 fois, il s'est montré normal 2 fois et abaissé 5 fois. Streiff et Zeltner le recherchèrent chez leur malade et le trouvèrent également très abaissé.

Notons une légère polyglobulie chez notre malade : 5.300.000 globules rouges.

Le B. W. est toujours négatif.

*
**

Les observations nous renseignent mal sur l'avenir des malades. La plupart portent sur des enfants de 10 à 15 ans qui n'ont pas été suivis ultérieurement. Très rares sont les observations d'adultes : un malade de Van Bogaert et Borremans a 29 ans ; le nôtre, 26 ans. L'évolution générale est dominée par celle de la rétinite pigmentaire dont la marche vers la cécité est progressive et fatale.

Après un traitement opothérapique, il est bien rare de noter une amélioration sensible de l'adiposité, des troubles génitaux, ou de l'arriération mentale. Au moins cette dernière infirmité permet de croire que le malade ignore toute la tristesse de son existence.

Le seul malade dont le décès soit relaté, celui de Van Bogaert, est mort d'insuffisance cardiaque, après avoir présenté des crises de cyanose et d'asphyxie bleue. L'au-

teur ne commente pas le mécanisme de ces crises. Mais les troubles cardiaques sont fréquents chez les obèses, et la même fin est sans doute réservée à beaucoup de ces malades. Chez le nôtre, d'ailleurs, quelques symptômes révèlent déjà la fatigue de son cœur.

ÉTIOLOGIE

Le syndrome de Laurence-Moon-Bardet est donc constitué par l'association d'une obésité, de troubles génitaux, d'une rétinite pigmentaire, d'une polydactylie et d'une arriération mentale. Considérées isolément, ces diverses composantes constituent des affections actuellement bien connues ; et la plupart, en particulier, ont une étiologie qui n'est plus discutée.

Il existe, en effet, une rétinite idiopathique. Au point de vue clinique, elle est en tous points comparable à celle que nous avons décrite précédemment (Marmor, Lambert). Elle peut correspondre à la description classique, ou bien présenter une des nombreuses formes atypiques. Au point de vue étiologique, elle fait partie des maladies familiales et se transmet le plus souvent selon le mode mendélien récessif.

De tout temps, la polydactylie, la syndactylie, ont été considérées comme des tares familiales que les parents transmettaient directement à leurs enfants avec une particulière facilité. La découverte des lois de Mendel permit de les ranger parmi les caractères dominants.

L'étiologie de ces deux affections étant à peu près comparable, nous ne nous étonnons nullement de les voir réunies dans un même syndrome.

L'originalité de la maladie que nous étudions réside dans l'association de ces tares héréditaires avec une adiposité de type central et une dystrophie génitale, décrites jusqu'alors comme étant une affection toujours acquise.

En effet, cet élément de la maladie de Laurence-Moon-Bardet est comparable cliniquement au syndrome de Babinski-Fröhlich, et celui-ci a pour cause une tumeur, une hydrocéphalie, un traumatisme, ou un processus infectieux banal ou spécifique, lésant la région infundibulo-tubérienne. Ceci explique le soin tout particulier qu'ont pris les auteurs à rechercher, dans la maladie de Laurence, les signes cliniques d'une tumeur de la base du crâne, à découvrir dans les antécédents des accidents méningés, des épisodes suspects d'encéphalites, ou bien des manifestations syphilitiques. Ces recherches furent sans résultat. Les malades furent soigneusement radiographiés. Quelques auteurs relevèrent de légères anomalies de la selle turcique qu'ils interprétèrent (Madignan, Moore) comme une preuve probable de tumeurs ; d'autres décrivirent des malformations discrètes du squelette de la base du crâne (Raab). En réalité, ces variations sont minimes, et M^{re} Weissberg pense avec raison que « la petitesse ou la profondeur de la fosse pituitaire, le développement plus ou moins accentué des apophyses clinoides qui se rejoignent, ou, au contraire, s'effacent, sont de petites particularités qui ne sortent pas du cadre des variations individuelles bien connues du squelette de cette région ».

Donc, cette adiposité n'étant vraisemblablement pas acquise, il devient légitime de penser qu'elle est héréditaire comme la rétinite pigmentaire et la polydactylie qui l'accompagnent.

Il est, en effet, bien établi actuellement que le syndrome de Laurence-Moon-Bardet est une affection congénitale et familiale, et que cette hérédité se transmet selon le mode mendélien récessif.



La maladie est congénitale. — Il semble que seules les malformations présentées par le malade soient, de façon

évidente, d'origine congénitale. Les autres symptômes ne sont, en effet, jamais constatés à la naissance.

Il est, cependant, très remarquable de relever, dans toutes les observations, leur apparition extrêmement précoce.

L'adiposité s'installe progressivement pendant la première enfance ; et, lorsque le malade a 5 ou 6 ans, son aspect est déjà inquiétant et caricatural.

Nous avons déjà dit combien il est difficile de fixer le début de la rétinite pigmentaire. Il est, cependant, probable que son stade initial se place peu de temps après la naissance.

Evidemment, ce n'est que vers 8 ou 10 ans, époque où l'intelligence de l'enfant commence à s'éveiller, qu'on peut noter les premiers indices d'un déficit intellectuel. De même, l'aspect infantile ou atrophique des organes génitaux, l'absence des règles et des caractères sexuels secondaires, ne sont remarqués qu'à l'âge normal de la puberté. Cependant, ces deux symptômes sont aussi précoces que possible ; car il y a une absence ou une insuffisance de développement et non pas une régression.

Les différents éléments du syndrome de Laurence-Moon-Bardet répondent donc bien à une règle très simple, formulée par Apert, à propos des affections congénitales et héréditaires : seules les malformations sont présentes à la naissance ; les maladies apparaissent après, mais très précocement.

La maladie est familiale. — Lorsqu'il est possible de faire une enquête étendue sur la famille du malade, le caractère familial de l'affection n'est pas douteux. Chez les ascendants et les collatéraux, on peut retrouver un ou plusieurs syndromes de Laurence-Moon-Bardet typiques, ce qui est cependant exceptionnel. Beaucoup plus souvent, on découvre, non pas le syndrome complet, mais ses divers éléments isolés ; les uns présentent une rétinite, les autres

une polydactylie ou des troubles mentaux. Ce phénomène est bien connu, et H. W. Siemens lui donne le nom d'« Hé-térophénie du caractère pathologique héréditaire ». Van Bogaert l'explique de la façon suivante : « Une disposition pathologique héritée peut être influencée d'une manière décisive, chez certains individus, par des facteurs non hérités, ou par d'autres caractères héréditaires coexistants, au point que les membres de cette famille se présentent avec des tableaux cliniques très différents. »

Plusieurs maladies héréditaires se comportent de cette façon ; c'est, par exemple, un sujet atteint d'idiotie amaurotique juvénile dans les antécédents familiaux de qui on relève isolés : un syndrome démentiel, une splénomégalie, une idiotie. Cette notion nous permet de rattacher des manifestations pathologiques aussi diverses qu'une rétinite pigmentaire, une obésité, une malformation, au groupe morbide bien déterminé du syndrome de Laurence-Moon-Bardet.

Parmi les observations que nous rapportons, deux fois seulement nous trouvons deux frères ayant des syndromes typiques (Paton, obs. IX et X ; Van Bogaert et Borremans, obs. XV et XVI). Par contre, les atteintes partielles sont fréquentes ; nous en relevons dans les antécédents de presque tous les malades : par exemple, deux syndactylies (obs. XIV de Charamis), une polydactylie, une cyphose, une obésité (obs. V, Lhermitte et Bollack), une rétinite pigmentaire (obs. XV et XVI, Van Bogaert et Borremans).

Le syndrome se transmet selon le mode mendélien récessif. — Cette hérédité ne se fait pas au hasard. Elle obéit aux lois de Mendel et se transmet selon le mode récessif. Certes, au premier abord, cette transmission de la maladie n'apparaît pas à la simple lecture des observations et les arbres généalogiques de nos malades ne sont nullement comparables aux clairs schémas qui ornent les

ouvrages traitant de l'hérédité. Cependant, il semble que l'hérédité de cette maladie obéisse à certaines règles : les ascendants directs des malades sont toujours indemnes ; ne sont atteints que les oncles et tantes, frères et sœurs, qui présentent, soit un syndrome complet, soit une affection ou une malformation familiale ; et la consanguinité des parents est fréquente. Tous ces points particuliers se comprennent aisément, si l'on fait de la maladie de Laurence-Moon-Bardet un caractère pathologique se transmettant selon le mode mendélien récessif. Celui-ci explique la possibilité de l'hérédité discontinue, qui, au contraire, exclut la dominance, puisque les individus qui véhiculent une tare récessive peuvent être indemnes, et que rien ne trahit l'atavisme qu'ils transmettent. Si l'on ajoute à cette notion que la maladie entrave la reproduction de ceux qu'elle atteint, on comprend que l'hérédité discontinue y soit même la règle.

Pour qu'une affection récessive apparaisse chez un enfant, les lois de Mendel nous apprennent encore que la présence latente de la tare est nécessaire chez le père et chez la mère. Quand une telle condition est réalisée, et que plusieurs enfants naissent et vivent, la maladie peut frapper plusieurs d'entre eux. Comme les affections récessives, le syndrome de Laurence-Moon-Bardet est une maladie fraternelle. Mais, parmi les enfants épargnés, certains, que nous sommes incapables de distinguer, gardent en eux la tare familiale et la transmettent à leur descendance. La tare se perpétue ainsi à travers des générations saines, tant que l'un seulement des deux procréateurs en est porteur.

L'affection se rencontre également chez les tantes, oncles et cousins du malade. Pour comprendre ce fait, il faut se rappeler que le caractère récessif se transmet depuis plusieurs générations dans les familles du père et de la mère. Si un des ascendants s'est uni à un sujet porteur, comme lui, de la tare, parmi ses enfants pourront se

trouver des individus atteints de l'affection ; et ceux-ci sont des cousins plus ou moins éloignés du malade.

La présence nécessaire de la tare chez le père et chez la mère explique, non seulement la rareté de la maladie, mais encore le rôle néfaste des unions consanguines dans sa production. Depuis longtemps, ces unions sont considérées comme ayant une influence capitale dans l'apparition des maladies et des malformations familiales. On comprend que la chance, pour que deux conjoints portent tous deux de façon latente le facteur morbide, est beaucoup plus grande quand ils sont issus de la même souche.

Une observation de Van Bogaert semble venir contredire tout ce qui précède. La mère de deux enfants, atteints du syndrome de Laurence-Moon, présente elle-même une rétinite pigmentaire et des troubles mentaux. Il y a eu transmission directe et l'auteur en déduit que, dans ce cas, il s'agit d'une hérédité dominante. Mais on peut supposer que cette mère atteinte de l'affection (c'est-à-dire homozygote) s'est unie à un homme ayant en lui la tare de façon latente (c'est-à-dire hétérozygote). Cette union a encore plus de chance de donner des enfants malades, puisqu'il est établi que, dans des cas semblables, la proportion passe du simple au double.

Dans un certain nombre d'observations, malgré les recherches généalogiques entreprises, aucunes manifestations de la tare n'ont été retrouvées dans les antécédents. De telles exceptions peuvent se rencontrer dans les syndromes les plus manifestement héréditaires, ce qui peut, à la rigueur, s'expliquer par le fait que les paternités officielles ne sont pas forcément les paternités véritables. D'ailleurs, actuellement, l'accord est unanime sur le mode de transmission de cette maladie.

Le syndrome est une affection récessive simple. — Il est intéressant de pousser plus avant l'étude de l'hérédité dans le syndrome de Laurence-Moon-Bardet. Précédem-

ment, nous avons noté la présence fréquente de cas incomplets parmi les parents du malade, et nous avons donné à ce phénomène le nom d'« hétérophénie du caractère pathologique héréditaire », expression qui n'a qu'un sens très général. Les résultats des recherches génétiques sur le monohybridisme et le polyhybridisme permettent d'envisager deux éventualités pour expliquer ces cas frustes :

1° Un seul gène, ou facteur héréditaire, produit les différents symptômes. Les cas incomplets s'expliqueraient alors par le fait que, dans la polyphénie, un ou plusieurs symptômes font défaut ;

2° Deux ou plusieurs gènes entrent en action pour former le syndrome complet. L'absence d'un ou plusieurs de ces gènes pourraient expliquer les cas incomplets. D'après Bauer, il n'y a aucun doute que toute une série de facteurs héréditaires est responsable de l'apparition du syndrome. Selon cet auteur, la dystrophie adiposo-génitale est due à un ou plusieurs gènes particuliers, puisque la rétinite pigmentaire est transmise le plus souvent d'après le mode récessif ; tandis que la polydactylie est transmise le plus souvent d'après le mode dominant. Mais Cockayne observe qu'il n'y a pas hérédité directe de la polydactylie dans les familles chez lesquelles des membres sont atteints du syndrome de Laurence-Moon. Dans ce cas, on ne peut admettre un gène dominant pour la polydactylie. Rieger et Trauner pensent qu'il s'agit de deux gènes récessifs, situés dans la même chromosome, dont l'un donnerait des altérations du mésoderme, l'autre de l'ectoderme. Ornsteen, Cockayne font des hypothèses à peu près semblables.

Avant de bâtir d'ingénieuses combinaisons de gènes, Streiff et Zeltner estiment plus sage d'examiner si cette hérédité s'accorde avec une transmission récessive simple. Car c'est à ce mode qu'il faut penser en premier lieu, quand on trouve une hérédité collatérale et une consanguinité fréquente des parents. Dans ce sens, ils ont fait une étude très approfondie portant sur les 88 familles

connues jusqu'alors, dont au moins un enfant présente le syndrome. Nous allons résumer brièvement leurs travaux très intéressants, puisqu'ils prouvent clairement qu'un seul gène est en cause.

Dans les affections héréditaires dues à un seul gène récessif, la fréquence de la consanguinité chez les parents varie entre 20 et 35 % d'après Waardenburg. Parmi les 88 familles, la consanguinité des parents existe dans 20 d'entre elles, c'est-à-dire 24 %, ce qui correspond bien aux chiffres précédents.

Puis, les auteurs établissent la relation entre les malades d'une part, et les frères et sœurs non atteints d'autre part. S'il s'agit d'une hérédité récessive simple, les deux parents doivent être hétérozygotes et d'après la loi de Mendel 25 % des enfants doivent être atteints. Pour comparer les résultats statistiques avec ce chiffre théorique, il faut tenir compte du fait que les cas des familles ayant plusieurs enfants atteints, ont plus de chance d'être publiés que ceux des familles ayant un seul enfant atteint. En outre, la faible natalité habituelle chez l'homme fausse les résultats ; car, quand dans la descendance de parents hétérozygotes, il n'y a que des enfants indemnes, ceux-ci ne peuvent être pris en considération. Il en résulte donc un excès d'homozygotes. Sur 426 enfants, ils trouvent 163 atteints, c'est-à-dire 38.2 %. Pour rectifier ce chiffre statistique trop élevé, il existe des méthodes correctrices. Les auteurs les appliquèrent; et toutes donnèrent des résultats très voisins du 25 % recherché.

Un gène unique produit donc les différents symptômes de la maladie, et, pour expliquer les formes incomplètes, on doit admettre que la manifestation phénotypique subit des variations.

Plusieurs enseignements précieux peuvent être tirés des travaux de Zeltner et Streiff.

Avant eux, les limites du syndrome étaient imprécises.

Pour les uns, les divers éléments qui le composent sont indépendants ; le hasard seul les réunit (Baillart-Schiff-Wertheimer). Pour les autres, seule l'association d'une rétinite et d'une dystrophie adiposo-génital mérite d'être appelée maladie de Laurence-Moon-Bardet ; les autres symptômes sont indépendants et accessoires (M^{lle} Weissberg).

Maintenant, on peut admettre que l'individualité du syndrome est faite de l'association de cinq éléments contenus en puissance dans ce gène unique. Le syndrome typique de Laurence-Moon-Bardet est donc constitué par la réunion d'une rétinite pigmentaire, de troubles génitaux, d'une obésité, d'une polydactylie et d'une arriération mentale.

Aussi, beaucoup d'auteurs, depuis que le syndrome de Laurence-Moon-Bardet est isolé, ont une certaine tendance à découvrir un peu partout des formes frustes ou atypiques.

Raab, Boenheim portent le diagnostic de formes frustes chez des malades présentant une rétinite associée à une polydactylie. Rossano et Vallis, rapportant cinq cas de rétinites pigmentaires familiales appartenant à deux générations, pensent à un syndrome incomplet, parce qu'un des malades présente une polydactylie.

D'une façon générale, toutes les combinaisons possibles avec deux éléments du syndrome sont considérées par la majorité des auteurs comme des formes cliniques véritables.

En réalité, on ne peut parler de maladie de Laurence-Moon-Bardet que lorsque le gène polyphène s'est manifesté entièrement.

Schématiquement, deux cas peuvent se présenter :

1° Un cas typique du syndrome apparaît dans une famille. On doit rattacher à ce syndrome toutes les rétinites, adiposités, ou malformations, dont furent atteints les parents du malade ;

2° Les membres d'une famille sont affligés de malformations et de maladies héréditaires. Si, parmi celles-ci, on retrouve les cinq éléments du syndrome de Laurence-Moon-Bardet, le gène polyphène est en puissance dans cette famille, et un syndrome complet pourra apparaître un jour chez les descendants. On peut alors porter le diagnostic de forme « élémentaire », ou « potentielle », du syndrome de Laurence-Moon-Bardet.

PATHOGENIE

Pour résoudre le problème pathogénique posé par le syndrome de Laurence-Moon-Bardet, il faudrait répondre aux deux questions suivantes : quel est le siège, quelle est la nature de la lésion cause de la maladie ?

Les auteurs pensèrent toujours que cette lésion devait être recherchée dans la région infundibulo-hypophysaire. Bardet, qui, le premier, édifie une pathogénie, estime que l'adiposité et les malformations s'expliquent par une altération de l'hypophyse. En effet, le lobe antérieur de cette glande joue un rôle important dans le développement du système osseux, comme le montre l'étude de l'infantilisme d'une part, du gigantisme et de l'acromégalie d'autre part. Dans certains cas d'obésité avec troubles génitaux, d'origine hypophysaire également, Cushing a déjà décrit, et Bardet en fait un argument de sa démonstration, la petitesse des extrémités avec doigts courts et effilés : malformations inverses de l'acromégalie. Cette glande qui peut tout spécialement déformer mains et pieds pendant la vie extra-utérine, doit pouvoir, durant la vie embryonnaire, troubler l'évolution régulière des membres, et particulièrement des extrémités, au point de donner des polydactylies ou des syndactylies. Cette opinion de Bardet sur les malformations de la maladie est partagée par beaucoup d'auteurs. Quant à l'obésité, elle relèverait d'une atteinte du lobe postérieur. D'autre part, il pense à une relation possible, mais encore incontrôlable, entre la rétinite pigmentaire et un trouble de la glande.

Maintenant, nous savons que l'hypophyse ne peut ainsi tout expliquer.

Biedl, un peu plus tard, distingue une obésité hypophysaire et une obésité centrale cérébrale. Dans le syndrome de Laurence-Bardet, les deux régions pourraient être atteintes, mais il pense spécialement à un trouble diencéphalique.

Pour M^{lle} Weissberg, la polydactylie, quoique fréquente dans les familles atteintes du syndrome, demeure indépendante. Au contraire, rétinite pigmentaire et adiposité constituent la base du syndrome, car leur réunion n'a rien d'accidentel et s'explique par l'origine embryologique commune de l'hypothalamus et de la rétine. Cette notion permet de concevoir un processus pathologique, frappant d'abord les centres diencéphaliques qui président aux fonctions métaboliques et génitotrophiques, puis s'étendant au système rétinien.

Cependant, à l'heure actuelle, presque tous les auteurs sont d'accord pour faire simplement de la maladie de Laurence-Moon-Bardet un syndrome infundibulo-hypophysaire. Nous verrons plus loin combien il est difficile de localiser les lésions, soit sur la partie glandulaire, soit sur la partie nerveuse.

*
**

Quelle est maintenant la nature de la lésion ?

Rappelons que Bardet croyait à une dystrophie fœtale ayant lésé l'hypophyse en totalité au cours de la vie intra-utérine.

Pour Raab, les malformations seraient primitives. En examinant ses malades, il note la fréquence des brachycéphalies, et des anomalies du « dorsum sellæ » qui apparaît surélevé et épaissi sur les radiographies de la selle turcique. Il en résulterait une prédisposition à l'hydrocéphalie avec hypertension intracrânienne et une com-

pression directe des centres infundibulo-tubériens amenant l'adiposité et l'hypoplasie génitale. L'atrophie optique pourrait trouver là aussi une cause mécanique. La théorie de Raab n'a plus de partisans. Nous avons déjà dit que la radiographie montre une selle turcique normale et si elle présente parfois quelques modifications, elles ne sortent pas du cadre des variations physiologiques.

On peut faire le même reproche à Ricaldoni et Isola, qui, se basant sur certaines radiographies où la selle turcique semblait petite, pensaient à une hypoplasie de la glande pituitaire.

Comparant la maladie de Laurence à certains troubles neuro-psychiques tels que la folie maniaco-dépressive (?), la narcolepsie, la pycnolepsie, Ratner parle de diencéphaloses.

Baillart, Schiff, Wertheimer, ne voient pas dans le syndrome de Laurence-Moon une maladie autonome, mais une série de malformations qui ont plus que d'autres tendance à se grouper chez le même sujet, sans qu'on puisse jusqu'alors donner à leur association une raison anatomique. L'existence de syndromes incomplets ou atypiques est le principal argument de leur théorie. Au chapitre de l'étiologie, nous avons montré que cette maladie forme un tout, car elle est transmise par un seul gène polyphène.

La syphilis serait en cause pour Morax, syphilis pouvant d'ailleurs remonter à deux ou trois générations. Certainement, quelques observations peuvent y faire penser. Mais les recherches les plus minutieuses se sont montrées négatives dans la majorité des cas, non seulement chez les malades, mais aussi chez leurs parents. Il ne faut pas nous étonner de voir soupçonner la syphilis, ici comme dans toutes les affections dont la pathogénie reste obscure et particulièrement dans les malformations congénitales.

Dernièrement, Crouzon et de Santa-Maria ont émis l'hypothèse que, dans l'ontogénèse, des conditions anormales pourraient provoquer des malformations. Ces condi-

tions seraient un excès d'angulation des courbures normales de l'axe médullaire, ce qui aurait une action dystrophiante sur les régions de proliférations cellulaires de la moelle. Ainsi s'expliqueraient la polydactylie, la syndactylie et le syndrome de Laurence-Moon-Bardet. Il est malheureux que l'absence de mensurations systématiques, dans la plupart des observations, ne permette pas de vérifier cette intéressante théorie.

M^{lle} Weissberg fait entrer le syndrome dans le cadre des maladies familiales des centres nerveux, dont la caractéristique anatomique est une agénésie qui frappe électivement certaines cellules d'un système. L'agénésie frapperait ici un ou plusieurs centres diencéphaliques et s'étendrait à la rétinite.



Au cours de cette énumération, nous avons pu réfuter plusieurs théories. Quant aux autres, ou bien elles sont difficilement contrôlables, ou bien elles sont anéanties par les résultats d'une autopsie pratiquée par van Bogaert et Borremans chez un sujet porteur d'un syndrome de Laurence-Moon-Bardet. Les deux auteurs belges ne trouvèrent en effet aucune lésion.

Macroscopiquement, le cerveau et en particulier l'hypophyse, la région infundibulo-tubérienne, et le diencéphale, étaient normaux.

Au point de vue histologique, le diencéphale était normal. Le lobe antérieur de l'hypophyse ne présentait qu'une dilatation avec stase des vaisseaux et des capillaires, mais sans modifications secondaires de la structure du parenchyme. La tige pituitaire contenait dans son centre des bandes de tissus privées de noyaux et ayant subi une hyalinisation particulière, sans que les zones adjacentes ne présentent de signes de réaction. Van Bogaert et Borremans n'accordent aucune valeur pathologique à ces

nécroses, et ils concluent en disant que « ces constatations » négatives détruisent les théories considérant qu'une « malformation portant sur la région diencéphalo-hypophysaire est à la base du syndrome. » Ces résultats négatifs, étant donnée la compétence incontestée des auteurs, prennent une importance toute particulière.

Par ailleurs, à l'examen de la boîte crânienne, ils notèrent une boursoufflure de la cavité sellaire sans augmentation de volume et surtout une hyperostose frontale interne. Cette déformation, seul résultat positif de cette autopsie, peut-elle éclairer nos recherches pathogéniques ? Il nous a paru intéressant de rechercher les rapports existant entre la maladie de Laurence-Moon-Bardet et les affections présentant une hyperostose frontale.

Il existe un syndrome, bien décrit anciennement par Morgagni, et revu récemment par Henschen, qui se compose de trois symptômes cardinaux : une hyperostose frontale, une obésité et des signes de virilisme. Secondairement, viennent se greffer des troubles traduisant une atteinte diencéphalique, tels que polydipsie, polyurie, polyphagie. Il se rencontre à peu près uniquement chez des femmes qui ont passé la ménopause.

Morel a décrit un syndrome à peu près semblable avec hyperostose frontale interne et obésité. Mais, pour le médecin psychiatre, le virilisme passe au second plan. Il est remplacé, dans la triade symptomatique, par des troubles démentiels. Cette conception de Morel s'explique peut-être par ce fait qu'il observait ses malades dans les asiles d'aliénés.

Selon Henschen, l'apparition du syndrome doit être en rapport avec le remaniement subi par l'appareil endocrinien de la femme au retour d'âge ; et il pense surtout à des altérations de l'hypophyse et sans doute de la région infundibulo-tubérienne.

Des recherches histologiques au niveau de la glande

pituitaire furent presque toujours négatives. Parfois on note un peu de sclérose sénile, ou bien une augmentation des cellules éosinophiles ou basophiles. Morel signale des lésions beaucoup plus importantes mais rares, par exemple une tumeur hypophysaire comprimant l'infundibulum.

Entre les syndromes de Morgagni et de Laurence-Moon-Bardet, nous trouvons donc quelques éléments communs : une obésité, des signes d'atteintes diencéphaliques et une hyperostose frontale une fois constatée. Depuis l'autopsie pratiquée par van Bogaert, plusieurs auteurs ont recherché à la radiographie cette déformation osseuse mais ne l'ont jamais retrouvée. Le mystère qui entoure leur pathogénie les rapprochent également. Le chevauchement de leurs deux symptomatologies permet seulement de penser que les lésions de l'un sont fort voisines de celles de l'autre.

Donc, après cette autopsie, la pathogénie devient plus obscure, plus mystérieuse. Il faut cependant remarquer que, dans l'observation de van Bogaert, le syndrome de Laurence-Moon-Bardet n'était pas absolument typique, puisque la polydactylie était remplacée par une brachydactylie, et la rétinite pigmentaire par une cataracte radiée.



L'anatomie pathologique faisant défaut, de même que les données biologiques, pour étayer la pathogénie, nous sommes forcés d'échafauder des hypothèses en partant de la clinique. Essayons de localiser, d'une façon hypothétique, la lésion primitive, en nous aidant des données actuellement admises sur l'anatomie et la physiologie du système diencéphalo-hypophysaire. Pour cela, il nous faut d'abord examiner séparément chacun des éléments de la maladie.

L'adiposité fait penser à une atteinte de la région infundibulo-hypophysaire. Lhermitte, étudiant l'ensemble des syndromes dépendant de cette région, en décrit avec précision deux types : une obésité diencéphalique et une obésité hypophysaire.

Le type hypophysaire, ou maladie de Cushing, se rencontre surtout chez la femme entre 20 et 30 ans. Les troubles génitaux sont habituels. Les membres, le tronc, le visage, sont infiltrés de graisse. La peau de l'abdomen distendue apparaît striée de larges vergetures violacées. La peau sèche est pigmentée. On note souvent de l'hypertension artérielle, parfois de l'hirsutisme. Comme l'a établi Cushing, ce type, où se montre le désordre de la plupart des glandes endocrines et surtout de la surrénale, apparaît toujours lié à la prolifération adénomateuse de cellules basophiles de l'hypophyse glandulaire. Si, au début, l'adénome est très petit, il augmente progressivement de volume, et à la fin il provoque des altérations, visibles à la radiographie de la selle turcique.

Quant au type diencéphalique, son existence a été prouvée expérimentalement par Cushing et Aschner qui démontrèrent que la simple compression du plancher du troisième ventricule détermine l'apparition d'une obésité d'une part, et une inhibition de la croissance et du développement sexuel d'autre part.

C'est Marburg qui, le premier, en fit la description clinique. Il s'agissait d'une hydrocéphalie sans lésion de l'hypophyse.

L'adiposité diencéphalique s'accuse par un développement exagéré du tissu adipeux, surtout au tronc, à l'abdomen et à la racine des cuisses. On ne voit ni vergeture, ni hirsutisme, ni hypertension artérielle. Mais on trouve des signes de lésions hypothalamiques : troubles génitaux, polyurie, glycosurie, hypersomnie. La selle turcique est toujours normale dans les cas d'obésité cérébrale.

A ce type diencéphalique, est superposable l'adiposité

du syndrome de Laurence-Moon-Bardet. La localisation du pannicule adipeux sur le corps est la même ; souvent des troubles d'origine hypothalamique l'accompagnent ; et la selle turcique est normale.

Avec raison, on la compare souvent à l'obésité du syndrome de Babinski-Fröhlich. Celui-ci a le plus souvent une étiologie facile à établir : tumeur, hydrocéphalie, ou processus infectieux spécifique ou banal. A propos de sa pathogénie, il est particulièrement intéressant de rappeler quelques chiffres cités par Cornil : si 42,9 % des lésions touchent en même temps hypophyse et diencephale, 43,8 % se limitent exclusivement au diencephale. L'atteinte de celui-ci semble donc indispensable et suffisante. Mais il y a aussi 14 % des cas déterminés par une atteinte hypophysaire pure. Et ceux-ci nous invitent à être prudents ; d'autant plus que Anselmino et Hoffmann ont démontré la présence dans le sang d'une hormone hypophysaire acétonémiant qui paraît jouer un rôle important dans l'oxydation des lipides. Le trouble du métabolisme des graisses pourrait donc s'expliquer aussi par une perturbation de la glande pituitaire.

Cependant, la tendance actuelle fait entrer l'obésité des syndromes de Laurence-Moon-Bardet et de Babinski-Fröhlich dans le cadre des affections cérébrales végétatives hypothalamiques.

Les arguments en faveur de l'origine diencephalique des troubles génitaux nous sont déjà connus. La compression du plancher du troisième ventricule chez un jeune animal, expérience de Cushing et Aschner, provoquait, non seulement une obésité, mais aussi une inhibition du développement sexuel. Nous avons montré que, presque toujours, une lésion hypothalamique était la cause de l'adiposité particulière du syndrome de Babinski-Fröhlich. Certainement, il doit en être de même pour la dystrophie génitale qui l'accompagne. Un centre diencephalique voi-

sin de celui qui règle le métabolisme des lipides préside donc au développement sexuel.

Mais certaines hormones sécrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse jouent exactement le même rôle que ce centre végétatif. La clinique, la physiologie, ont révélé la grande fréquence des troubles génitaux au cours des lésions hypophysaires spontanées ou expérimentales. Et actuellement les extraits hypophysaires sont utilisés pour le traitement de plusieurs troubles génitaux. Certaines aménorrhées primitives par aplasie des organes génitaux, chez la jeune fille, sont traitées avec succès par une opothérapie folliculaire ou bien antéhypophysaire. L'emploi des gonado-stimulines dans le traitement de l'ectopie testiculaire donne des résultats très favorables ; et on commence à les utiliser dans les insuffisances de sécrétions interne et externe du testicule.

Nous n'avons donc pas à discuter si les troubles génitaux sont liés à une altération du système végétatif central ou à une atteinte du lobe antérieur de l'hypophyse. Ils résultent en effet d'une lésion qui peut siéger aussi bien dans le centre nerveux que dans la glande.

L'analyse des caractères de l'adiposité, des troubles génitaux, nous permettent de penser que le diencéphale ou l'hypophyse sont en cause dans le syndrome de Laurence-Moon-Bardet. La lésion d'un de ces organes peut-elle expliquer la rétinite pigmentaire ?

L'étude des rapports de la rétinite et de la région infundibulo-hypophysaire commence seulement. Certainement, des connexions existent mais plusieurs ne sont encore qu'imparfaitement prouvées.

Pour certains auteurs, H. Zondek en particulier, le dysfonctionnement de l'hypophyse dans sa sécrétion hormonale pourrait provoquer les troubles oculaires. La pars intermedia de cette glande sécrète en effet une hormone qui joue un rôle dans le métabolisme du pigment ; et

l'altération pigmentaire de la rétine serait ainsi consécutive à un trouble hypophysaire. Mais cette théorie est critiquable, Zondek le reconnaît lui-même ; l'action de cette hormone, bien démontrée sur les mélanophores de la grenouille et de certains poissons, est un phénomène réversible, tandis que l'altération de l'œil chez l'homme a toujours un caractère progressif. De plus, la rétinite pigmentaire représente un état dégénératif, aussi bien dans ses formes typiques que atypiques ; or la pigmentation est secondaire à cette dégénérescence et ne l'accompagne pas toujours.

Une action trophique de l'hypophyse sur la rétine est admise par Magitot, qui préconise en effet, comme méthode de choix dans le traitement de la rétinite pigmentaire isolée, la sympathectomie carotidienne, qui agirait surtout en provoquant une hypersécrétion de l'hypophyse. Plusieurs de ses malades auraient été améliorés par cette opération.

Améliorant la rétinite d'un syndrome de Laurence par une opothérapie surtout hypophysaire, Pesme et Hirtz pensent que certaines hormones de la glande auraient une action sur les fonctions rétinienne. Mais ce cas est unique, et le même traitement tenté bien souvent n'a pu diminuer cette dégénérescence ni même l'arrêter.

Signalons encore que Viallefont a obtenu des résultats encourageants, en traitant, par la même méthode, des rétinites pigmentaires isolées.

Les arguments donnés par les partisans de l'origine hypophysaire de la rétinite, ne sont pas négligeables. Mais ils ont certainement moins de poids, depuis que des travaux récents ont prouvé l'existence de rapports étroits entre le diencephale et l'œil.

Chez l'embryon, ces relations apparaissent de façon évidente. Au stade primitif de celui-ci, en effet, la vésicule cérébrale antérieure montre très vite une évagination

médiane et inférieure qui constituera l'infundibulum et l'ébauche de la rétro-hypophyse. En même temps, une évagination latérale et symétrique très proche forme l'ébauche de la vésicule oculaire primitive. Celle-ci reste quelque temps en relation avec la partie de la vésicule cérébrale qui deviendra le troisième ventricule par la tige visuelle futur nerf optique. Plus tard, un simple tractus rattache seulement le diencephale au nerf devenu indépendant. Ces rapports embryologiques de l'œil et du cerveau intermédiaire invitèrent Zondek à rechercher dans quelle mesure ces connexions peuvent être mises en évidence par la clinique. Deux affections venaient donner la preuve demandée : l'idiotie amaurotique juvénile du type Spielmeier-Vogt, et le syndrome de Laurence-Moon-Bardet. Zondek admit alors que « dans certains cas de processus » dégénératif les lésions peuvent s'étendre de proche en » proche à tout le territoire qui va de la paroi et du plan » cher du troisième ventricule vers le nerf optique jusqu'à » l'œil en particulier à la portion rétinienne de celui-ci ».

Plusieurs découvertes faites dans le domaine anatomique confirment cette hypothèse. Colin, par des imprégnations argentiques de l'hypothalamus chez un cobaye nouveau-né, peut certifier l'existence de connexion entre cet organe et le nerf optique.

Roussy et Mosinger établissent que des fibres mettent en relation le noyau tangentiel de l'hypothalamus et la rétine par l'intermédiaire du nerf optique. Dans celui-ci, on trouverait en effet en plus des fibres sensorielles, des fibres efférentes tangentialo-rétiniennes et des fibres afférentes rétino-tangentielles. D'autre part, ce noyau est le centre excito-sécrétoire principal de l'hypophyse et par ses nombreuses fibres afférentes, il établit de multiples réflexes : olfacto-hypophysaire, sensitivo-hypophysaire, cortico-hypophysaire et, un réflexe qui nous intéresse tout particulièrement ici, optico-hypophysaire. Par son intermédiaire, l'excitation lumineuse de la rétine aurait une action

sur la sécrétion de l'hypophyse. On expliquerait ainsi la réaction mélanophorique généralisée par excitation visuelle que l'on peut vérifier chez certains animaux particulièrement sensibles. Par le même mécanisme, Benoit provoquerait une sécrétion hypophysaire activant le développement testiculaire du canard.

Inversement un faisceau de fibres efférentes du noyau tangential innerve la rétine. Il joue un rôle excito-fonctionnel : il réglerait la chronaxie visuelle, et aurait surtout un rôle trophique. La rétinite d'origine hypothalamique peut donc exister : ce fait, avancé par Roussy et Mosinger, peut être considéré comme acquis.

Mais il n'en est pas moins vrai que, actuellement, on soupçonne une étroite collaboration entre ces trois organes : glande, centre nerveux végétatif et organe sensoriel. Et le bon fonctionnement de l'un semble dépendre dans une certaine mesure de l'intégrité des deux autres.

Si nous résumons les différents phénomènes décrits précédemment, nous trouvons que :

— Des excitations lumineuses enregistrées par la rétine, après un relai dans le noyau tangential, modifieraient la sécrétion hypophysaire. Mais nous ne pouvons tirer aucune déduction d'un phénomène encore mal connu ; nous ne pensons pas qu'une lésion rétinienne primitive puisse entraîner un dysfonctionnement hypophysaire important et surtout un syndrome de Laurence-Moon-Bardet.

— Les hormones hypophysaires auraient une action trophique sur la rétine (Magitot, Viallefont, Pesme et Hirtz), une rétinite d'origine hypophysaire serait donc possible.

— Le noyau tangential envoie des fibres trophiques à la rétine : une rétinite d'origine hypothalamique peut donc certainement exister.

Après avoir recherché les origines possibles de l'adipo-

sité des troubles génitaux et de la rétinite, il nous faut, d'une façon théorique, fixer la lésion primitive qui peut expliquer leur association. Si hypophyse et hypothalamus ont été soupçonnés pour chacun de ces éléments, c'est ce dernier qui a la majorité des faits en sa faveur. Nous avons, en effet, trouvé que :

La rétinite peut être d'origine hypothalamique.

L'obésité est très probablement d'origine hypothalamique.

Quant aux troubles génitaux, nous avons le choix entre l'origine hypophysaire et l'origine hypothalamique.

En admettant ainsi que le processus morbide agit sur les centres diencephaliques, la coexistence de troubles infundibulo-tubériens : polyurie, polydipsie, polyphagie, s'expliquent aisément, tout en apportant un argument nouveau en faveur de cette hypothèse.

Nous avons aussi noté, parmi les signes secondaires de la maladie, des troubles de la morphogénèse : nanisme, acromégalie, gigantisme, dont l'origine hypophysaire est indiscutable. Il faut supposer que certaines lésions du noyau tangentiel modifieraient la sécrétion de la glande.

Remarquant la réunion fréquente de certains syndromes infundibulo-tubériens, Roussy écrivait : « Les centres infundibulo-tubériens qui tiennent sous leur dépendance la régulation urinaire, la régulation de l'utilisation des graisses, et sans doute aussi celle, au moins partielle, de l'appareil génital, sont très voisins les uns des autres. » Nous nous permettons d'ajouter qu'ils sont proches du noyau tangentiel, qui s'étend de la zone préoptique au noyau mamillaire. Il est impossible, à l'heure actuelle, de donner une localisation plus précise.

Si, après une longue discussion, nous avons fixé notre choix sur l'hypothalamus, nous ne devons pas oublier, cependant, l'étroite synergie fonctionnelle qui l'unit à l'hypophyse. Les hormones de cette glande par hémocrinie, et surtout neurocrinie, agissent sur les centres nerveux

végétatifs qui, à leur tour, règlent le fonctionnement de la glande. C'est pourquoi nous ne livrons notre opinion qu'avec quelque réserve.

Nous n'avons pu tenir compte, dans cette recherche pahogénique, de la polydactylie et de l'arriération mentale ; car leur origine est à peu près inconnue. Il est donc impossible de les rattacher à une lésion du diencéphale ou d'un autre organe.

Il serait évidemment hasardeux de chercher un centre de l'intelligence parmi les centres végétatifs. Cependant, l'altération de ceux-ci pourrait être indirectement en cause ; en effet, selon Lhermitte « les fonctions supérieures ne comportent pas de localisations spéciales ; mais, incontestablement, leur harmonie peut être troublée par telle altération morphologique portant sur une région sensible et tout particulièrement sur le diencéphale ».

A propos de la polydactylie, nous pouvons d'abord rap-peler une théorie de Babès, abandonnée d'ailleurs à peu près par tous, soutenant que certaines anomalies de la tête déterminaient une transformation symétrique des quatre extrémités. En général, les auteurs, pour expliquer les malformations des pieds et des mains, rappellent la théorie hypophysaire édifiée par Bardet dans sa thèse ; nous l'avons résumée déjà au début de ce chapitre. Nous faisons simplement remarquer que l'ébauche des mains et des pieds est dessinée avant la fin de la quatrième semaine de l'embryon. A cette époque, l'hypophyse, à peine formée, peut-elle sécréter des hormones présidant à la morphogénèse ? Nous pourrions, d'ailleurs, faire la même réflexion à propos de toute théorie qui mettrait en cause le diencéphale.

**

Le siège de la lésion primitive restant hypothétique, il serait vraiment téméraire de décrire sa nature. En 1934,

à la Réunion Neurologique Internationale, Lhermitte, parlant du syndrome de Laurence-Moon-Bardet, disait : « En l'absence de toute constatation anatomique précise, il serait hasardeux de se prononcer sur la nature et la topographie du processus causal. » Deux ans plus tard, sa prudence se trouva justifiée par les résultats négatifs de l'autopsie pratiquée par Van Bogaert : « L'étude de notre cas, écrivait cet auteur, est, avec nos moyens d'investigation actuels, négative au point de vue de la physiologie pathologique du syndrome de rétinite pigmentaire avec obésité dite centrale. »

A l'heure actuelle, on ne peut penser qu'à une dysplasie congénitale, frappant certains centres diencéphaliques, qu'une connaissance plus parfaite de la région permettra peut-être un jour de préciser ; ou bien, avec Lhermitte, à une affection germinale, « *totius substantiæ* », de l'individu.

TRAITEMENT

Evidemment, si ces malades sont atteints, comme nous le supposons, d'une dysplasie congénitale siégeant au niveau des centres diencéphaliques, aucune thérapeutique ne pourra jamais les guérir.

A l'heure actuelle, le traitement est surtout opothérapique, bien qu'il soit difficile d'expliquer théoriquement son action. On administre, en général, des extraits hypophysaires, soit de lobe antérieur, soit de lobe postérieur, soit des extraits totaux. Ceux-ci ont souvent été associés à des extraits tyroïdiens, ovariens, testiculaires, et même thymiques. Les améliorations sont rares et discrètes ; elles portent sur l'adiposité, l'hypogénitalisme, quelquefois sur l'état psychique, mais jamais sur la vision, mis à part le cas de Pesme et Hirtz. Ces deux auteurs obtinrent une diminution des troubles, en traitant leur malade de la façon suivante :

Après un traitement d'excitation hépatique et d'opothérapie thymique : 5 gr. en injection tous les deux jours et un gramme en ingestion quotidiennement, ils administrèrent, chaque mois, 120 unités souris d'antélobine en six injections accompagnées de cachets avec poudre de thyroïde 0 gr. 025, poudre de surrénale 0 gr. 10, poudre d'hypophyse totale 0 gr. 50, que le malade prenait deux fois par jour. Puis ils donnèrent 3 gr. d'extrait total de lobe antérieur d'hypophyse en six injections, accompagné de l'absorption d'extraits embryonnaires : 2 gr. par jour. Les

auteurs estiment que l'amélioration de la vision a été due surtout à la médication antéhypophysaire.

Notre malade a suivi de multiples traitements endocriniens per os sans changements notables. Nous aurions voulu lui appliquer le traitement précédent, préconisé par Pesme et Hirtz, mais nous sommes heurtés à la résistance du malade et de sa famille qui se faisaient peu d'illusions sur l'efficacité de toute thérapeutique.

Citons, avant de terminer, une amélioration très passagère, observée par Streiff et Zeltner, après une greffe thyroïdienne d'après la méthode de Lichstenstein.

Malgré ces résultats rares et peu satisfaisants dans l'ensemble, il faut, cependant, tenter un traitement opothérapique, et prescrire de préférence des injections de lobe antérieur de l'hypophyse.

OBSERVATIONS

Les observations de syndromes typiques de Laurence-Moon-Bardet parues avant 1935 sont rassemblées dans la thèse de M^{lle} Weissberg. Il n'est donc pas nécessaire de les reproduire ici. Nous nous sommes efforcé seulement de réunir les cas publiés depuis cette date. Nous avons cru utile de joindre à cette liste une observation typique d'un syndrome de Biemond, proche parent de celui que nous étudions.

OBSERVATIONS I, II, III, IV. (P. Pesme et G. Hirtz.)

OBSERVATION I.

François, 8 ans 1/2.

Examen des yeux : grand déficit de la vision, nystagmus grave, acuité visuelle 1/10 après correction d'une hypermétropie de 4 dioptries. Rétines décolorées, teinte gris cendré, surtout au pôle postérieur, pas de pigmentation, cependant atrophie ascendante du nerf optique avec teinte cireuse du disque. Héméralopie.

Examen général : syndrome adiposo-génital type hypophysaire avec infantilisme, en plus signes de la série hypophysaire : hyperlaxité ligamentaire avec cypho-scoliose et genu valgum, mains petites, doigts en cône avec ongles friables sans lunule. Psychisme : arriération mentale, apathie, affectivité diminuée et puérilité excessive du caractère,

B. W. négatif, radiographie de la selle turcique, forme normale plutôt exiguë.

Antécédents : mère ayant un léger syndrome d'adiposité et une sœur avec une obésité du type hypophysaire.

Traitement : pendant un an, extraits totaux d'hypophyse par la bouche : résultats négatifs.

Alors, après un traitement d'excitation hépatique et d'opothérapie thymique administration d'antélobine en injections, accompagnée de cachets contenant de la poudre de thyroïde de surrénale et d'hypophyse totale pendant plusieurs mois. Résultats : adiposité réduite, testicules normaux, verge se développant. L'enfant est moins affaibli dans sa stature, les articulations ont perdu de leur laxité. Il est devenu gai et allant.

Au niveau des yeux : le nystagmus, la photophobie ont disparu. L'acuité visuelle est la même, mais il peut lire, ce qu'il ne pouvait faire auparavant.

Donc, résultat sur le syndrome adiposo-génital et aussi sur la vision.

D'où les auteurs concluent que l'hypophyse aurait des hormones agissant sur certaines fonctions rétiniennes.

OBSERVATION II.

M^{lle} M..., 16 ans.

Troubles visuels : nystagmus avec déviation conjuguée vers la gauche, acuité visuelle 1/30 après correction d'une myopie de 6 dioptries. Rétine : teinte gris cendré sans pigmentation avec atrophie jaune ascendante du disque optique, héméralopie.

Examen général : syndrome adiposo-génital avec obésité monstrueuse, déficience du caractère sexuel secondaire et aménorrhée. Pollakiurie, polyurie sans diabète. Enusérie. Hyperlaxité ligamentaire, cypho-scoliose et genu valgum. Mains petites, doigts boudinés coniques sans lunule. Psychisme : caractère bonasse, affectivité réduite, puérilité exa-

gérée. Compréhension lente, grand retard dans l'instruction. Radiographie de la selle turcique : normale, mais de taille réduite. B. W. : négatif.

OBSERVATION III.

Roger F..., 16 ans.

Nystagmus léger. Strabisme externe, myopie de 3 dioptries, acuité visuelle 1/30. Rétine gris cendré au pôle postérieur, pas de pigment. Décoloration jaune cireuse des disques optiques par atrophie ascendante. Héméralopie. Obésité monstrueuse, 107 kg. Verge petite, mains petites, doigts coniques et ongles petits sans lunule.

Psychisme : aspect bonasse et tranquille d'arrière intellectuel, caractère doux.

OBSERVATION IV.

Guy F..., frère du précédent, 14 ans.

Yeux petits, nystagmus rotatoire, strabisme divergent du côté gauche, myopie de 3 dioptries, acuité visuelle 1/50. Rétine : aspect gris cendré sans pigment, atrophie jaune ascendante des disques optiques.

Obésité marquée : 64 kg. Verge petite et invaginée, doigts coniques.

Epistaxis fréquentes, frilosité, pollakyurie.

Radiographie de la selle turcique : normale, mais petite. B. W. négatif.

OBSERVATION V.

(Lhermitte et Bollack.)

Simone B..., 15 ans.

Antécédents : une tante maternelle cyphotique, une autre tante sourde-muette, un oncle paternel aveugle, un autre oncle obèse et particulièrement court de taille, un oncle du

père atteint de polydactylie, enfin, un demi-frère de la malade est épileptique et un autre atteint de spina-bifida.

Examen : troubles de la vision, affaiblissement progressif de l'acuité visuelle. A l'examen ophtalmoscopique : rétinite pigmentaire avec décoloration des deux papilles, vaisseaux rétiens de très faible calibre, amas de pigment à la périphérie. Le champ visuel est rétréci surtout pour les couleurs. Cette rétinite débute vers 5 ou 6 ans par une amblyopie crépusculaire.

Par ailleurs, polydactylie manuelle et pédale, syndactylie, obésité du type cérébral, absence de développement de l'appareil sexuel et des caractères secondaires, aménorrhées. Nanisme, arriération mentale profonde avec hébétément et apathie affective. Polydipsie, polyurie, hyperorexie. Radiographie du crâne : normale. B. W. : négatif, dans les urines ni sucre, ni albumine.

OBSERVATION VI.

(J. Marmor, Robert et Lambert.)

A. Z..., 12 ans.

Antécédents : pas de consanguinité des parents, du côté de son père un cas de polydactylie.

Le malade naît avec six orteils à chaque pied. Développement normal pendant les premières années. Vers 6 ans : baisse sensible de la vue et augmentation rapide du poids.

Examen : taille 1 m. 52, poids 62 kg. Il est petit et obèse avec distribution de la graisse au niveau des seins, hanches et bourrelet supra-pubien. Ses doigts sont effilés. La peau est fine, délicate, et les cheveux soyeux.

Le penis est court. Le raphé médian et les plissements du scrotum manquent.

Examen des yeux : champs visuels diminués surtout à droite, mais la vision centrale est conservée. Aspect cireux des disques optiques et vaisseaux minces. Dépôts pigmentaires, en forme d'ostéoblaste, clairsemés à la périphérie.

Psychisme : comportement normal, garçon bien élevé, un peu nonchalant avec des réactions lentes.

Laboratoire. Dans les urines : traces d'albumine. Kahn négatif. M. B. : moins 16 pour 100.

Radiographie : selle turque normale.

OBSERVATION VII.

(J. Marmor, Robert et Lambert.)

J. R..., 14 ans.

Antécédents : consanguinité des parents qui étaient cousins germains. Père peu stable au point de vue psychique, fit une crise démentielle ; un oncle paternel dans un asile pour démence précoce. Mère morte à 44 ans ; présentait une maladie du cœur ; deux ans avant sa mort crises convulsives fréquentes ; après la naissance de son fils, psychose maniaco-dépressive pendant cinq mois. Le frère du malade est normal, mais avec une intelligence au-dessous de la moyenne.

A la naissance, le malade pèse 2.700 kg. Premiers pas à un an et demi. Premières paroles à 2 ans. Déjà, à cet âge, on remarque qu'il ne voit pas bien : il marche à tâtons comme un aveugle. Plus tard, il ne peut suivre sa classe. Il doit être mis avec des enfants plus jeunes que lui. A 9 ans son poids augmente rapidement et il devient obèse. A la même époque, mais de façon passagère, il absorbe une grande quantité de liquide et urine proportionnellement.

Examen en juin 1934 : taille 1 m. 47, poids 65 kg., il est petit et obèse, et paraît trois ou quatre ans plus jeune que son âge. Il est brachycéphale, la bouche est petite et le palais ogival. Cheveux fins, pas de poils pubiens ni axillaires. Pieds plats et genu valgum bilatéral. Penis petit, testicule droit ectopique et gauche petit et mou. Doigts courts effilés, polydactylie à la main droite, aux deux syndactylisme entre les 2^e et 3^e orteils.

Examen oculaire : vision très diminuée, il ne peut compter les doigts qu'à 30 cm., léger strabisme divergent, nystagmus

important et constant. Les deux papilles optiques sont pâles et ovales verticalement. Les artères sont fines. A la périphérie dépôts de pigment disséminés ne présentant pas la forme d'ostéoblaste. La vision centrale semble absente des deux côtés : le patient ne peut fixer un objet. Il n'y a pas de vision des couleurs.

Psychisme : intelligence d'un enfant de 8 ans.

Laboratoire : B. W., Kahn négatifs dans sang et liquide rachidien.

Radiographie : selle turcique normale.

Traitement : extraits d'hypophyse antérieure par voie parentérale et thyroïde desséchée par la bouche. Résultats : aucun changement notable ; quelques poils apparaissent dans les régions pubienne et axillaire. En juillet 1937, il mesure 1 m. 59 et pèse 79 kg. 5.

OBSERVATION VIII.

(Streiff et Zeltner.)

Malade âgé de 24 ans, aîné d'une famille de cinq enfants.

Antécédents familiaux : consanguinité des parents qui sont cousins germains (les mères des deux conjoints étaient sœurs). Les 2^e et 5^e enfants : morts à la naissance. Le 3^e : mort à 16 mois de broncho-pneumonie, il présentait de la polydactylie aux deux pieds, et à l'autopsie une endocardite fœtale avec sténose aortique. Le 4^e est une fille, normale. Le père, éthylique, pèse 100 kg. La mère a passé la ménopause et est très corpulente. Une sœur de la mère aurait une maladie d'Addison.

Antécédents personnels : plusieurs maladies infectieuses de l'enfance. A la naissance : poids assez élevé qui ne fit qu'augmenter par la suite. Dès son jeune âge, il semble avoir une mauvaise vue. A 7 ans, strabisme convergent de l'œil gauche. A 9 ans, nystagmus horizontal, à la même époque on diagnostique un myxœdème, d'où traitement par des extraits thyroïdiens, mais sans succès. A 18 ans, greffe thyroïdienne

selon le procédé de Lichtenstein : le myxœdème régresse, les testicules, jusqu'alors ectopiques, descendent et grossissent, la voix mue. En 1930, il est vu pour une scoliose dorso-lombaire, en février 1936 il est hospitalisé.

Examen : taille 1 m. 64. Forte adiposité prédominante au tronc, peau moite, moustaches, barbe absentes, par contre poils pubiens normaux. Au pied droit cicatrice de l'amputation d'un 6^e orteil. Cypho-scoliose dorso-lombaire à convexité gauche.

Organes génitaux : verge petite, testicules petits, jamais d'érection, pas de libido.

Psychisme : celui d'un enfant de 12 ans.

Examen oculaire : acuité visuelle très diminuée, nystagmus horizontal. Le cristallin présente des opacités punctiformes et diffuses dans la corticalité postérieure. La rétine est jaunâtre, à la périphérie : nombreux amas pigmentaires en forme d'ostéoblaste, surtout le long des vaisseaux. La papille est blanchâtre, excavée en coupe, les vaisseaux rétinien sont minces et tortueux.

Laboratoire : M. B. plus 2 pour 100. B. W. négatif.

Le pouvoir spécifique dynamique des aliments est fortement abaissé, puisque deux heures après le repas le M. B. ne s'élève qu'à plus 4 et retombe à 0 à la 3^e heure.

Dans le sang : 4.950.000 globules rouges.

Radiographie : colonne vertébrale : une paire de côtes supplémentaire. Crâne : selle turcique petite, pas d'hyperostose frontale.

OBSERVATIONS IX ET X

Paton rapporte les observations de deux frères. Le père et la mère, les parents proches sont tous normaux. Les deux malades ont une sœur de 11 ans et un frère de 7 ans, tous deux normaux.

I. Le plus âgé des deux malades a 14 ans.

Au point de vue oculaire on note : un nystagmus vertical

qui n'augmente pas dans les déplacements du regard, mais qui devient plus rapide quand on pratique un examen ophtalmologique. Les réactions pupillaires sont normales. L'acuité visuelle est de 1/10. Des lésions rétiniennes existent certainement. Mais l'enfant, peu docile, ne facilite pas l'examen ophtalmologique.

D'autre part, il présente une obésité caractéristique. Sur le bord externe de la main gauche existait autrefois un 6^e orteil. Aux deux mains les doigts sont effilés. Aux pieds pas de doigts supplémentaires, mais les trois orteils les plus externes sont proportionnellement très courts. La voûte palatine est ogivale.

Pas d'examen de laboratoire, pas de radiographie.

II. Le plus jeune malade a 12 ans. Sa vision est aussi très défectueuse. Il présente un nystagmus horizontal ou oblique. Ses pupilles réagissent normalement. Il a, de façon évidente, des lésions rétiennes. D'autre part, il est obèse. Son psychisme est très ralenti. Il a six orteils à chaque pied.

OBSERVATION XI.

(H. Roger et G. Farnarier.)

Is..., âgé de 22 ans, présente six doigts aux quatre membres. Les doigts surnuméraires, parfaitement conformés, ont trois phalanges et s'implantent sur le bord externe des mains et pieds. Ils sont parfaitement mobiles et dotés d'une force qui n'est pas négligeable.

Né à terme, il marche à 3 ans seulement. Il a toujours eu la vue basse et son intelligence est restée celle d'un enfant. Il n'a présenté aucune maladie grave. On ne trouve rien dans ses antécédents héréditaires.

Examen : taille 1 m. 66. Poids 82 kg. Obésité diffuse sans localisation abdominale prédominante. Organes génitaux, système pileux facial et pubien normaux. Il présente quelques stigmates de la série hérédo-syphilitique : front bombé et rétréci, voûte palatine ogivale, prognathisme accentué.

Examen des yeux : acuité visuelle 1/50 aux deux yeux. Œil droit, strabisme divergent. Fond d'œil : atrophie optique bilatérale, mais avec des vaisseaux rétiniens normaux. Toute la rétine a un aspect grisâtre. De loin en loin, et jusqu'à la périphérie, on observe des placards pigmentaires peu nombreux et n'ayant jamais une disposition paravasculaire. La région maculaire se distingue mal du reste de la rétine ; elle est marquée par des dépôts pigmentaires particulièrement abondants.

Pas de radiographie, pas d'examen de laboratoire.

OBSERVATION XII

(Gabrielides.)

Théod. G..., 13 ans.

Examen oculaire : acuité visuelle réduite 1/10 des deux côtés, et rétrécissement assez marqué du champ visuel. Fond d'œil : rétinite pigmentaire avec foyers périphériques de pigment en forme d'ostéoblastes caractéristiques, teinte jaune chamois du disque optique. Calibre des artères plus ou moins réduit. A la région maculaire : agglomération de taches brunâtres et punctiformes. Le reste du fond d'œil est parsemé d'une multitude de points noirs plus ou moins irréguliers.

Examen général : taille 1 m. 26. Poids 46 kg. Adiposité principalement aux seins, aux hanches, au ventre et racines des membres. Figure largement épanouie. Hypoplasie génitale : penis petit, un seul testicule petit, dur, indolore à la pression ; poils follets au pubis.

Polydactylie à la main gauche : soudé au 5^e doigt se trouve un 6^e de taille égale.

Polyurie (environ 2.000 à 2.400 par 24 heures), polydipsie et polyphagie moyenne.

Radiographie du crâne : selle turcique plutôt petite, mais normale.

Laboratoire : B. W. négatif. M. B. moins 7,5 pour 100.

Psychisme : caractère nonchalant, têtu, irritable, dort 12 à 14 heures par jour. Facies sans expression, mimique très réduite. Intelligence au-dessous de la moyenne : ne sait ni lire ni écrire, saisit difficilement le sens des questions les plus simples et répond après un certain temps par monosyllabes.

Antécédents personnels : obésité apparue vers 8 ans. Vers 9, 10 ans, on doit le retirer de l'école à cause de sa vue qui baisse.

Antécédents héréditaires : pas de consanguinité des parents, frères et sœurs normaux ; informations peu précises sur le reste de la famille.

OBSERVATION XIII

(Gabrielides.)

Enfant mâle âgé de 11 ans.

Il présente une obésité, une atrophie génitale, une hexadactylie à la main gauche et aux pieds, une intelligence amoindrie et une rétinite pigmentaire avec teinte ardoisée du fond d'œil.

Les antécédents du malade sont chargés et lui-même présente des stigmates de syphilis héréditaire. Un de ses frères a une hexadactylie. Il n'y a pas de consanguinité dans la famille.

L'auteur constate que dans le cas présenté, l'étiologie du syndrome semble s'accorder avec les idées de Morax. Les altérations hypophysaires, selon toute probabilité, sont en relation étroite avec la syphilis héréditaire.

OBSERVATION XIV

(J. Charamis.)

Enfant mâle de 6 ans ayant un syndrome typique de Laurence-Moon-Bardet.

Deux ascendants présentent de la syndactylie.

Examen : vision très basse, rétinite pigmentaire typique et atrophie optique.

Obésité, polydipsie et polyurie.

Etat intellectuel très médiocre.

Polydactylie aux deux pieds et à la main gauche. Ce doigt supplémentaire avait tous les éléments d'un doigt normal.

La main droite est en pince de homard, et son quatrième doigt amputé actuellement était atrophié. A la radiographie, les os du carpe de cette main apparaissent rudimentaires. L'os unciforme semble manquer. A la radiographie du crâne, on voit une selle turcique très développée, surtout profonde et large à sa base.

OBSERVATIONS XV ET XVI (Ludo Van Bogaert et Borremans).

Les auteurs présentent les observations de deux frères atteints de syndrome de Laurence-Moon-Bardet.

Antécédents : une débilité mentale ou plutôt une démence chez les grands-parents maternels. La mère des deux malades est une débile et présente une rétinite pigmentaire.

I. Léopold S..., 21 ans.

Antécédents personnels : première enfance : déficit visuel, arriération mentale. Dès 10 ans : adiposité, retard du développement génital. Plus tard, endolorissement extrême de tout le tissu adipeux pendant plusieurs mois qui s'atténue ensuite sans raison connue.

Cliniquement : malformations, bradydactylie uniforme, microglossie.

Nystagmus rotatoire, strabisme, cataracte radiée bilatérale, atrophie optique blanche avec sténose des artères.

L'adiposité occupe le tronc, le cou, la face, la racine des membres.

Le développement génital a atteint un certain degré.

Psychisme : débile, très égoïste, difficile et critiqueur.

Neurologie : spasmodicité des membres inférieurs et parésie du VII, type central.

Il meurt d'insuffisance cardiaque après avoir présenté des crises de cyanose et d'asphyxie bleue.

Autopsie : hyperostose frontale interne intéressant sa partie verticale. Selle turcique : aspect légèrement boursoufflé, mais sans comprimer l'hypophyse. Région infundibulo-tubérienne normale.

II. Robert S..., frère du précédent.

Au cours de la seconde enfance, diminution progressive de la vue. Dès son jeune âge, arriération mentale manifeste. Agé de 29 ans actuellement, il présente un syndrome adiposo-génital, une rétinite pigmentaire, une cataracte punctiforme, un nystagmus et une brachydactylie. M. B. normal.

OBSERVATION XVII

(E. Bernard et P. Chassagne).

Les auteurs présentent un cas atypique qu'ils rattachent au syndrome de Laurence-Moon, parce que l'obésité semble congénitale.

Enfant de 12 ans. Une sœur morte à 3 mois et demi. Ayant fait des hémoptysies, on pratique : examen de crachats, radiographies, cuti-réaction : tout est normal.

Examen : syndrome adiposo-génital avec polydactylie. Poids, 43 kg.; taille, 1 m. 42. L'obésité est localisée au tronc.

Organes génitaux : verge réduite, testicule gauche normal ; droit ectopique. Pas de poils pubiens ni axillaires.

Polyurie (avec polydipsie) : deux litres.

Voûte palatine ogivale.

Niveau intellectuel, yeux, radiographie de la selle turcique : normaux. M. B. normal. B. W. négatif.

Dans la famille, on ne relève aucune dystrophie.

Traitement : injections de propionate de testostérone alternant avec injections d'hormone gonadotrope antehypophysaire. Légère amélioration du poids et de la polyurie.

OBSERVATION XVIII
(Delhayé et van Bogaert).

Joseph D..., 12 ans, présente un syndrome de Biemond. Il est l'aîné de trois enfants.

Il devient adipeux vers 3 ans, a toujours été arriéré, il est malhabile.

Examen : masque bouffi rond, teint rose, signe du sourcil.

Colobome double, léger épicanthus surtout à l'œil gauche.

Taille très élevée pour son âge.

Adiposité du tronc, pas de poils axillaire ni pubien.

Cyphose légère avec scoliose cervico-dorsale.

Bradydactylie du premier, deuxième et cinquième doigts.

Aplasie génitale : à droite cryptorchidie ; à gauche : testicule petit, verge petite.

Arriération psychique.

Abaissement du M. B. et troubles de la régulation de l'eau et des hydrates de carbone.

Dans les antécédents familiaux, on relève : plusieurs cas de cyphoses, scolioses, et incurvations rachitiques du fémur ; deux cas de nanisme ; une obésité ; une arriération mentale.

OBSERVATIONS XIX, XX, XXI.
(Rassano-Ruggeri.)

L'auteur présente l'observation de deux frères et une sœur, présentant le même syndrome.

Antécédents familiaux : consanguinité des parents, mère obèse. Six grossesses : trois enfants vivants présentant le syndrome, un avortement de 4 mois, deux morts en bas-âge présentant les traits et la syndactylie des trois vivants. Un enfant sain né du second mariage non consanguin du père.

I. Garçon de 18 ans. Poids 93 kilos ; taille 1 m. 60.

Polydactylie, obésité dès la tendre jeunesse,

Déficit mental, impulsions, langage incohérent, délire, désorientation, inaffectivité, incapacité.

Obésité notable, pilosité rare, brachycéphalie à front bas, cou bref.

Penis petit.

Atrophie papillaire incomplète surtout à gauche.

L. C. R. normal. B. W. négatif.

Encéphalographée : extraction sous-occipitale de 50 cc. de liquide et injection d'air : ventricules un peu dilatés, atrophie corticale diffuse.

II. Garçon de 12 ans.

Visibilité amoindrie à partir de 7 ans.

Poids 57 kg. 500, taille 1 m. 42. Amas graisseux sous-cutanés ; pénis minime, testicules comme de petits haricots. Syndactylie. Etat mental comme le précédent.

III. Fillette de 6 ans.

Poids 23 kg. 700, taille 1 m. 08. Amas graisseux ; mêmes lésions des doigts et orteils, hypospychisme.

CONCLUSIONS

I. Le syndrome de Laurence-Moon-Bardet est constitué par l'association :

— de symptômes fondamentaux : rétinite pigmentaire, obésité de type cérébral, dystrophie génitale, polydactylie, arriération mentale ;

— de symptômes accessoires : polyurie, polydipsie et malformations congénitales diverses.

II. Les principaux éléments du syndrome présentent les particularités suivantes :

— la rétinite pigmentaire est souvent atypique ;

— l'obésité a les caractères des obésités centrales, diencéphalo-hypophysaires ;

— les troubles sexuels ne sont pas toujours parallèles à l'obésité ;

— le déficit intellectuel varie du simple retard à l'idiotie ;

— la polydactylie peut s'associer à la syndactylie ou être remplacée par elle.

III. L'évolution de la maladie est dominée par celle de la rétinite qui conduit fatalement le malade à la cécité et qui constitue ainsi le symptôme majeur de l'affection.

IV. Le syndrome de Laurence-Moon-Bardet est une affection congénitale et familiale. Elle se transmet selon le mode mendélien récessif. Son hérédité est discontinue et collatérale. Elle est favorisée par les unions consanguines. Un seul gène transmettrait tous les éléments du syn-

drome qui doit être interprété comme une manifestation polyphène.

V. L'individualité du syndrome est faite de l'association des cinq éléments cardinaux précités, ainsi que le montre la lecture des observations et comme l'explique la notion d'un gène unique à sa base. Les formes frustes doivent être la conséquence de manifestations phénotypiques variables. Mais on ne peut poser avec certitude le diagnostic de syndrome incomplet de Laurence-Moon-Bardet que dans les cas où l'étude des antécédents héréditaires prouve l'existence en puissance du gène polyphène dans la famille du malade.

VI. L'unique autopsie d'un cas typique de la maladie n'ayant révélé aucune lésion, la pathogénie reste encore très obscure. D'après les constatations séméiologiques et nos connaissances actuelles sur l'anatomie et la physiologie du système diencéphalo-hypophysaire, une altération de l'hypothalamus, englobant en particulier le noyau tangentiel, semble probable et peut expliquer la rétinite, l'adiposité et les troubles sexuels. Mais il est impossible de rattacher sûrement à une telle lésion la polydactylie et l'arriération mentale dont la pathogénie reste totalement inconnue. La dystrophie adiposo-génitale, généralement considérée comme une affection toujours acquise, apparaît dans le syndrome de Laurence-Moon-Bardet comme la première manifestation morbide hérédofamiliale connue du complexe diencéphalo-hypophysaire.

VII. Si, comme on est en droit de le supposer, une dysplasie congénitale, frappant certains centres diencéphaliques, est à l'origine du syndrome, on ne peut espérer guérir les malades qui en sont atteints. Cependant l'opothérapie polyendocrinienne et surtout les injections de lobe antérieur d'hypophyse, qui, dans certains cas, ont amené une légère amélioration, devront toujours être mises en œuvre.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de thèse,
J. ABADIE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 12 décembre 1938
Le Recteur de l'Académie,
G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'indiquons ici que les références des ouvrages que nous avons consultés et cités dans notre texte. On trouvera une bibliographie très complète de la question dans la thèse de R. Weissberg (Paris, 1935) et dans le Mémoire récent de Streiff et Zellner : « Le syndrome de Laurence-Moon-Bardet. Etude clinique et génétique » (Archives d'Ophthalmologie, avril 1938, t. II, n° 4, p. 315).

Babes (P.). — « Anomalies de la tête déterminant une transformation symétrique des quatre extrémités », *Ac. Sc.*, t. XXXVIII, p. 176, 1904.

Bailliart et Schiff-Wertheimer. — « Rétinite pigmentaire, adiposité, et polydactylie », *Bull. Soc. Ophth. Paris*, vol. 43, p. 350, 1931.
— « Un cas de chorioretinite pigmentaire avec polydactylie », *Bull. Soc. Ophth. Paris*, vol. 44, p. 74, 1932.

Bardet (G.). — *Sur un syndrome d'obésité infantile avec polydactylie et rétinite pigmentaire*, thèse, Paris, 1920.

Bauer (J.). — *Innere Sekretion*, p. 314, 1927, J. Springer.

Bernard (E.) et **Chassagne**. — « Dystrophie adiposo-génitale avec polyodactylie. Syndrome proche de la maladie de Laurence-Moon-Bardet », *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 18 juillet 1938.

Best (F.). — « Augenveränderungen bei den Erkrankungen des Zentralnervensystems. Seltne hypophysäre Syndrome », *Kurzes Hdbch. d. Ophth.*, t. 6, p. 607, 1931.

Biedl (A.). — « Ueber das Laurence. Biedlsche Syndrom », *Med. Klin.*, vol. I, p. 839, 1933.

Biamond (A.). — « Het syndroom van Laurence. Biedl en een aanverwant, nieuw syndrom », *Nederl. Tijdsch. v. Geneesk.*, vol. 78, p. 1801, 1934.

- Chaillous** (J.). — « Rétinite pigmentaire et obésité hypophysaire », *Ann. Ocul.*, vol. 158, p. 100, 1921.
- Charamis** (J.). — « Syndrome de Laurence-Moon-Bardet », *Ann. d'Ocul.*, t. CLXXV, p. 781, 1938.
- Cockayne** (E. A), **Kreistin** (D.) and **Sorsby** (A.). — « Obesity, hypogenitalism, mental retardation, polydactyly and retinal pigmentation. The Laurence-Moon-Biedl syndrome », *Quart. J. Med. N. S.*, vol. 4, p. 93, 1935.
- Cornil** (L.). — « Dystrophie adipo-génitale. Syndrome de Babinski-Frohlich », *Monde Médical*, p. 729, sept. 1938.
- Crouzon et De Santa-Maria**. — « Des dystrophies chordales », *Bull. de l'Ac. de Méd.*, 7 juillet 1936.
- Crouzon** (O.). — *Traité des maladies familiales du système nerveux*, Masson, 1929.
- Delmas-Marsalet, Bergouigan, Bessière et Lafon**. — « Le syndrome de Laurence-Moon-Bardet, à propos d'un cas nouveau », *Journal de Médecine de Bordeaux*, p. 249, mars 1938.
- Denzler** (E.). — « Ueber eine eigenartige Form des Dystrophia adipo-genitalis », *Jahr. f. Kinderheilk*, III F., vol. 57, p. 35, 1924.
- Gabrielides** (C.-A.). — « Syndrome de Laurence-Bardet », *Arch. d'Ophth.*, t. I, p. 887, 1937.
- « Syndrome de Laurence-Bardet. Observation », *Ann. d'Ocul.*, octobre 1938.
- Henschen** (F.). — « Le syndrome de Morgagni », *Ann. d'Anal. pathol. et d'Anal. norm. Méd.-chir.*, vol. 15, p. 943, 1936.
- Kraus**. — « Adiposité cérébrale avec pilosité », *Rev. Neur.*, t. I, p. 867, 1932.
- Laurence** (J. Z.) and **Moon** (R. C.). — « Four cases of arrest of developement and atrophy of the eye », *Ophth. Rev.*, vol. 2, p. 32, 1866.
- Lhermitte et Bollack**. — « Les syndromes anatomo-cliniques dépendant de l'appareil végétatif hypothalamique », *Rev. de Neur.*, 1934, n° 6.
- « Un cas de syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl », *Press. Méd.*, vol. 29, avril 1936.
- Madigan** (J.-J.) and **Moore** (T.-V.). — « Dystrophia adipo-genitalis

- (Frœhlich's Syndrome) », *J. Amer. Med. Assoc.*, vol. 70, p. 669, 1918.
- Magitot.** — « Influence favorable d'une double sympathectomie carotidienne dans un cas de chorioretinite atrophique », *S. O. P.*, 20 juillet 1935, p. 408.
- Morax.** — *Bull. Soc. Ophth. Paris*, vol. 43, p. 350, 1931, et vol. 44, p. 74, 1932.
- Morel (F.).** — *Syndrome de l'hyperostose frontale interne avec adipsosité et troubles cérébraux*, Doin, 1930.
- Ornstein (A. M.).** — « A contribution to the pathogenesis and heredity of the Laurence-Biedl syndrome », *Amer. J. Med. Sci.*, vol. 183, p. 256, 1932.
- Paton (L.).** — « Laurence-Moon-Biedl Syndrome », *Amer. J. of Ophth.*, vol. 19, p. 609, 1936.
- Pesme (P.) et Hirtz (H.).** — « Sur un cas de syndrome de Laurence-Biedl. Syndrome adiposo-genital et rétinite dite pigmentaire », *Revue d'Oto-Neuro-Ophth.*, vol. 15, p. 257, 1937.
- « Quatre observations du syndrome de Laurence-Bardet-Biedl », *Bull. et Mém. Soc. Franc. Ophth.*, p. 297, 1937.
- Raab (W.).** — « Klinische u. röntgenologische Beiträge zur Hypophysären u. zerebralen Fettsucht u. Genitalatrophie », *Wien. Arch. f. innere Med.*, vol. 7, p. 443, 1924.
- Ratner (J.).** — « Beitrag zur Klinik u. Pathogenese der Pyknolepsie (Zur Begriffbestimmung der Diencephalosen) », *Monatsschr. f. Psych. u. Neurol.*, vol. 64, p. 283, 1927.
- Ricaldoni (A.) et Isola.** — « Maladie congénitale et familiale, caractérisée par une dystrophie adiposo-génitale associée à une rétinite pigmentaire et une polydactylie », *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, vol. 44, p. 1131, 1929.
- Rieger (H.) u. Trauner (R.).** — « Ueber ein Fall von Biedl-Bardet-schen Syndrom u. die Erbliehkeitsverhältnisse dieses Zustandes », *Ztschr. f. bogenh.*, vol. 68, p. 235, 1929.
- Reilly (W. A.) et Lissner.** — « Laurence-Moon-Biedl syndrome », *Endocrinology*, t. XVI, p. 337, 1932.
- Roger (H.) et Farnasier (G.).** — « Le syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. A propos d'un cas personnel », *Revue Oto-Neuro-Ophth.*, t. XV, p. 584.
- Roussy et Mosinger.** — « Rapport anatomique et physiologique de

- l'hypothalamus et de l'hypophyse », *Ann. Méd.*, vol. 33, p. 301, 1933.
- Roussy**. — « Noyau tangentiel de l'hypothalamus et ses connexions », *Soc. Neuro.*, p. 651, 1934.
- Rossano (R.) et Vallis (A.)**. — « Rétinite pigmentaire à caractère familiale. Syndromè de Laurence-Biedl incomplet », *Presse Méd.*, n° 91, p. 1674, 1938.
- Ruggeri (R.)**. — « Syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl », in *La Pedialria*, avril 1938.
- Schachter**. — « Le syndrome de Morgagni (hyperostose frontale) », *Gazette des Hôpitaux*, 17 nov. 1937.
- Sheiff et Zeltuer (C.)**. — « Le syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. Etude clinique et génétique », *Revue d'Ophl.*, t. II, n° 4, p. 289, 1938.
- Van Bogaert (L.)**. — « L'hérédité hétérogène et sa valeur nosographique », *Bull. de l'Ac. roy. de Méd. de Belgique*, séance 25 janv. 1936, p. 9.
- Van Bogaert et Borremans (P.)**. — « La forme familiale de la rétinite pigmentaire avec cécité, obésité dite cérébrale », *Ann. de Méd.*, vol. 39, p. 54, 1936.
- Van Bogaert et Delhaye**. — « Observation d'un syndrome familial nouveau (Biemond) proche de la maladie de Laurence-Moon-Bardet », *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance 1^{er} mai 1936, p. 682.
- Velhagen K. Jun.** — « Die klinische Bedeutung der « atypischen » Retinitis pigmentosa », *Klin. Mon. f. Augenkreibk.*, vol. 89, p. 1, 1932.
- Waardenburg (P. J.)**. — « Vererbungsergebnisse u. Probleme am menschlichen Auge Z. indukt. », *Abstammungslehre*, vol. 70, p. 358, 1935.
- Weissberg (R.)**. — *Le syndrome de Laurence-Moon-Bardet*, thèse, Paris, 1935.
- Willi (H.)**. — « Ueber die angeborene sog. nannte cerebrale Form. des Dystrophia adiposo-genitalis », *Jk. kindesh.*, vol. 133, p. 12, 1931.
- Zondek (H.)**. — *Die Krankheiten der Endokrinen Drüsen*, Berlin, 1926, J. Springer.
- « Rapport du système hypophyso-diencephalique avec l'œil », *Ann. Méd.*, vol. 33, p. 292, 1933.

Imprimerie BIÈRE, 18, rue du Peugue, Bordeaux (France). 1938
